FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

Année 1970 n° 22

THÈSE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

DIPLOME D'ETAT PAR

Jean-Jacques SIBIREFF

né le 6 Juin 1943 à SAINT-CLAIR-de-HALOUZE (Orne)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 07 AVRIL 1970

LE DIABETE LIPOATROPHIQUE

(Syndrome de Lawrence)

Revue générale à propos d'un cas

PRÉSIDENT : Mr le Professeur Jean LHIRONDEL

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542711_0010

- A MES PARENTS -

- A MA FEMME -

- A MES ENFANTS -

- A TOUS LES MIENS -

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

- A MON MAITRE ET PRESIDENT

DE THESE :

- MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN LHIRONDEL.

- PROFESSEUR DE CLINIQUE MEDICALE INFANTILE

QUI NOUS A FAIT LE GRAND HONNEUR
D'ACCEPTER LA PRESIDENCE DE CETTE
THESE.
QU'IL VEUILLE TROUVER ICI L'ASSURANCE
DE NOTRE RESPECTUEUSE GRATITUDE .

- A MON MAITRE

- MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE GUIHARD

QUI A BIEN VOULU NOUS CONFIER
CE TRAVAIL .
NOUS LE REMERCIONS DU TEMPS QU'IL A
BIEN VOULU NOUS ACCORDER, AINSI QUE
DES NOMBREUX CONSEILS QU'IL NOUS A
PRODIGUE .

- A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE VALLA

- A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE DESCHAMPS

NOUS LES REMERCIONS D'AVOIR BIEN

VOULU ACCEPTER D'ETRE NOTRE

JURY DE THESE

- A MES MAITRES DE LA FACULTE

DE MEDECINE DE CAEN

Par délibération en date du 29 MAI 1969

la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation , ni improbation .

LE DIABETE LIPOATROPHIQUE

(SYNDROME DE LAWRENCE.)

REVUE GENERALE A PROPOS D'UN CAS -

P L A N

I - INTRODUCTION

II - HISTORIQUE

III- OBSERVATION

IV - ETUDE ANALYTIQUE DES SYMPTOMES

V - FRONTIERES NOSOLOGIQUES

Les lipoatrophies partielles
Le leprechaunisme
La cachexie diencéphalique
Le syndrome de Wiedmann-Beckwith
L' hypertrophie musculaire ou syndro. de Cornélia de Lange.

VI - PATHOGENIE

VII- TRAITEMENT

VIII- CONCLUSION

I N T R O D U C T I O N

- Maladie énigmatique, le diabète lipoatrophique reste ce qu'il était pour LAWRENCE " UN SYNDROME FASCINANT, OBSCUR ET RARE ", malgré les études cliniques , évolutives et biologiques souvent poussées qui en ont été faites ces dernières années.

- Rare puisque la littérature mondiale ne permet de retrouver que 70 cas environ rapportés depuis 50 ans.

- Fascinant et obscur car à la lipoatrophie généralisée et au diabète insulino-résistant s'ajoutent des symptomes qui, par leur diversité, égarent les recherches et rendent la cause de tous ces désordres métaboliques énigmatique

H I S T O R I Q U E

- Nous ne pouvons dire que la maladie soit connues depuis la plus haute antiquité, bien que certains aient pensé pouvoir poser le diagnostic de lipoatrophie après examen de momies très anciennes : c'est ainsi qu'Aménophis IV (I372 - I355 av. J.C.) dont la momie présente un visage maigre, un cou long et mince, un abdomen anormalement saillant, aurait été atteint de la maladie.

Senior signale d'ailleurs à ce sujet que bien des cas décrits au 20ème siècle sont aussi difficilement classés.

- La première observation détaillée est rapportée par Ziegler en I928 .

Il s'agit d'une femme de 27 ans, qui consulte pour la première fois le I2 Février I925 pour des placards érythémateux disséminés sur tout le corps.

- A II ans : surviennent des placards erythemateux d'environ 2 cm. de diamètre, siégeant sur les cuisses et les jambes.

Ils disparaissent en 2 à 3 semaines en même temps que disparait toute la graisse sous cutanée aux extrémités des membres inférieurs, entrainant une saillie anormale des muscles.

;/././.

- Les premières règles apparaissent à 13 ans. Elles seront par la suite irrégulières, d'abondance modérée et accompagnées d'épitaxis.

- A 16 ans, elle devient "nerveuse" et on note le développement d'un goître.

Elle se marie à 22 ans, à cette époque son visage, ses bras, sa poitrine et l'abdomen ont un bon panni-cule adipeux, mais les membres inférieurs sont maigres, fermes et d'apparence masculine.

- La grossesse qui suit de peu, est une grossesse difficile; quelques taches brunes apparaissent sur la peau.

Le travail fut difficile (accouchement par le siège)

Trois mois après la naissance de l'enfant elle se sentit faible et son visage fut le siège d'une tuméfaction endurée, plus prononcée le matin; on pensa qu'il s'agissait d'un Erysipèle.

Il disparut en 3 mois et en même temps la graisse sous cutanée de la partie supérieure du corps. Pendant ensuite 2 mois on nota l'existence d'adénopathies latéro-cervicales, bilatérales, axillaires et inguinales et d'au-tres taches brunes apparurent sur le corps.

A l'occasion de douleurs épigastriques on découvrit une splénomégalie et une hépatomégalie qui devinrent énormes en quelques semaines.

- On découvrit à la même époque du sucre dans les urines et la malade commença à se plaindre de polydypsie et de polyurie.

A l'examen on était frappé par l'absence totale de graisse, la fermeté des muscles, une apparence masculine des extrémités, les taches pigmentées brunes sur le tronc, les régions axillaires et la partie moyenne des cuisses.

- Les adénopathies signalées étaient palpables
- Le foie énorme, non sensible descendait à l'ombilic, la rate également.
- Le rein gauche semblait gros.
- La T.A. était à I5-9, le pouls à I32
- Le métabolisme de base fut trouvé très élevé à 6 examens successifs (+ 57 ; + 48 ; + 40 ; + 44 ; + 45 ; + 55 .
- Un ganglion lymphatique étudié ne montrait que des signes inflammatoires.
- La glycosurie était facilement controlée par le simple régime.
- Le II MARS I925 fut pratiquée une thyroïdectomie subtotale.

./././.

Le foie et la rate diminuèrent un peu de volume mais le métabolisme de base resta élevé (+ 52 ; + 59).

- A 32 ans une nouvelle grossesse fut sans histoire

- A 38 ans la malade décédait sans qu'on puisse avoir de renseignements.

- La deuxième observation est celle de Hansen & Mac-Quarrie (I940)

" Syndrome de lipoatrophie généralisée, croissance accélérée, lipémie, cirrhose hépatique, et diabète insulinorésistant non acéto ique. "

- Cet enfant du sexe masculin, est vu par les auteurs pour la première fois à l'age de 4 ans I/2

- A deux ans, il a pr´senté un ictère avec protusion de l'abdomen, pendant 3 semaines.

- A 3 ans, l'enfant maigrit et l'on découvre une tuméfaction cervicale unilatérale baptisée oreillons, suivie de tuméfactions périorbitaires régressives.

Immédiatement après s'installe une lipoatrophie.

La croissance est déjà accélérée.

- A 4 ans I/2 les auteurs notent :

- Absence totale de pannicule adipeux avec reliefs musculaires d'autant plus accusés, taille élevée.

././././.

- Hépatomégalie très importante avec subictère et une splénomégalie discrète.

- T.A. à I2-7

- Hyperlipémie.

- Deux mois plus tard, le diabète apparait et va devenir de plus en plus sévère

Pendant les années qui suivent, les faits cliniques les plus marquants sont des épistaxis répétés, un ictère et des signes d'hypertension portale.

- A 9 ans I/2 - décès par hémorragie gastro-intestinale massive.

Parmi les examens de laboratoire, nous trouvons :

- Une hyperglycémie
- Une glycosurie persistante malgré 350 u. d'insuline / jour.
- Une protidémie à 90 grammes / litre
- Des acides gras à 6 gr. avant le diabète
  I5 gr. après.
- La B.S.P. de type retentionnel.
- La biopsie du foie montre une glycogénose
- A l'autopsie, on notait une absence de pannicule adipeux et de graisse abdominale. La rate pesait 530 gr. et le fois 950 gr. - C'était un foie de cirrhose.
  Il existait une fibrose pancréatique avec rares ilots de Langerhans.

- Lawrence décrivit en I942, une maladie qu'il rapprocha des deux précédemment décrites.

En I936, une célibataire de 26 ans consulte pour une éruption qui persiste depuis 2 mois, siégeant surtout au cou, aux bras, et genoux. On pose le diagnostic de xanthomatose papuleuse.

Une glycosurie est découverte et le laboratoire montre :

Une hyperglycémie (3,64 gr.)

Une Glycosurie (64 g/ 24 h.)

Une hyperlipédémie avec hypercholestérolémie

L'enquête sur les antécédents familiaux n'apportent aucun renseignement.

L'examen révèle :

- Une maigreur généralisée, récente à en juger sur les photographies faites 4 ans avant.

- Une xanthomatose papuleuse très étendue

- Une rétinite lipémique

- Pas d'hépato ni splénomégalie

Les besoins en insuline passe de 20 à 50 u/jour et la xanthomatose disparait, malgré l'hyperlipidémie persistante.

Un an plus tard, on note une hépato splénomégalie Le foie atteint rapidement l'ombilic, puis la F I D, et la rate l'ombilic. Les tests fonctionnels hépatiques restent normaux.

On découvre fortuitement une élévation du métabolisme de base.

Les muscles semblent anormalement développés, même en tanant compte de la fonte du pannicule adipeux.

Le squelette est normal.

Les tests donctionnels rénaux sont normaux , sauf une proteinurie persistante. La radiographie montre de gros reins.

En I939, la disparition de la graisse sous-cutanée est totale.

La dose d'insuline nécessaire devient très importante pendant I0 jours la malade reçoit au minimum I680 u., au maximum 2I60 u. d'insuline / jour et pendant ce temps , la glycosurie descend à I5 g.

On ne découvre jamais de cétose.

En Juin I942, on pratique une thyroïdectomie qui n'a aucun effet sur le diabète et le métabolisme lipidique. Le M. B.descend de + I50 % à + 38 % à la I2ème semaine.

En Décembre I943, un kyste de l'ovaire bilatéral contraind à opérer.

Dans les suites opératoires, les besoins en insuline diminuent.

Elle meurt soudain, 3 semaines plus tard alors qu'elle n'a reçu ce jour là que 40 unités d'insuline à 8 h. après avoir pris des boissons sucrées.

- Les éléments essentiels de l'autopsie sont :

  - Un foie énorme pesant 5057 g. avec fibrose périportale sans surcharge en graisse.
    Le Fragment de foie prélevé le jour de l'intervention montrait un foie de cirrhose avec surcharge en graisse et glycogène.
  - Une rate de I207 g.
  - Coeur et reins augmentés de volume
  - Pancréas normal.

Depuis I942, date à laquelle Lawrence a donné son nom à la maladie, environ 70 observations ont été rapportés.

O B S E R V A T I O N

Catherine L. est née, de parents non consanguins, le : 24/9/1955, pesant 3.500 gr.

Son histoire pathologique débute un an plus tard et nous devons la description détaillée des premières étapes au Dr. PHILIPPE dans la thèse de son élève Mme BOUDESSEUL alors que le tableau était encore celui d'une maladie de WEBER-CHRISTIAN " Au décours d'un épisode fébrile attribué à une otite, apparition de nodosités sur la fesse droite et la face postérieure de la cuisse gauche ; recouvertes de téguments d'aspect ecchymotique, leur siège est franchement hypodermique et leur consistance assez molle. L'examen ne révèle aucune autre anomalie. Les diagnostics de périartérite noueuse et de dermatomyosite sont évoqués, mais devant l'opposition de la famille à tout examen complémentaire, un traitement systématique par la prednisone est institué.

Dix jours plus tard, l'aspect ecchymotique des téguments s'est effacé, mais à ce niveau sont apparues quelques zones rétractiles déprimant la surface cutanée en petites fossettes à fond blanc au niveau desquelles la peau ne peut être plissée. La corticothérapie est abandonnée par la famille et les nodosités réapparaissent plus nombreuses et volumineuses, indolores.

Trois mois après le début, l'enfant est hospitalisée dans un état dramatique, fébrile , pâle, incapable de se tenir assise, elle est couverte de nodosités qui ont atteint la face jusqu'alors indemne. L'atrophie du tissu sous-cutané est intense au niveau du siège et des membres inférieurs. L'abdomen est très ballonné, mais le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume.

Une biopsie intéressant la peau, le tissu sous-cutané et le muscle sous-jacent est pratiquée et l'examen confié au Pr. AG. LAUMONIER.

- " Le territoire cutané est le siège de lésions presque purement hypodermique. Le tissu cellule-adipeux se montre inégalement découpé par des cloisons conjonctives infiltrées de cellules rondes. Chaque lobule comporte des enclaves graisseuses enveloppées par de gros lipophages spumeux associés à de petits ilots lymphohistiocytaires. Certaines cellules deviennent géantes et multinucléées, mais il n'existe pas de monstruosités ni de prolifération cellulaire suspecte.

- Le fragment musculaire ne comporte pas de lésions dégénératives ou inflammatoires; par contre il subit une scléro-atrophie nette. "

- La cure de prednisone est reprise à la dose initiale de 50 mg. qui sera réduite à 20 mg. seuil au dessous duquel de nouveaux modules apparaissent. Ultérieurement, l'abandon de la corticothérapie fut plusieurs fois tenté mais au bout de quelques semaines réapparaissaient un état fébrile et de petits nodules qui se multipliaient rapidement.

En Juin I960, l'enfant fut examinée par l'un de nous. Agée de 4 ans 9 mois, elle mesurait I04 cms. La fonte graisseuse était presque généralisée; seules les joues, siège des récentes poussées de nodosités, conservaient un certain relief. Les saillies musculaires étaient accusées; l'abdomen volumineux sans hématosplénomégalie.(fig. I)

La corticothérapie fut poursuivie sans interruption jusqu'en JUIN I964; aucune éruption de nodosités ne se manifesta.

En Janvier I965 , apparaît un ictère avec urines foncées, selles décolorées et fièvre à 38º5 durant quelques jours. Cet ictère persiste durant six semaines , et à son décours, une hépatomégalie persistante et une lame d'ascite sont constatées. Surtout, l'enfant dont le père est diabétique depuis 3 ans, manifeste une polydipsie et une polyurie; la glycémie à jeun est de 2,I4 gr.
la glycosurie de 48 gr. par jour.

Catherine est hospitalisée dans notre service le 3I/3/I965, à l'age de 9 ans 6 mois.

Elle mesure alors I35 cm. (50ème percentile) et pèse 27,900 kgs. (I5ème percentile).

Le pannicule adipeux a totalement disparu, dévoilant les reliefs d'une musculature qui ne semble pas à cette époque réellement hypertrophiée et rendant très apparentes les veines superficielles.

Les mains et les pieds (où tous les faisceaux de l'aponévrose plantaire sont nettement visibles) sont d'une taille excessive (fig. 2) Au niveau des téguments sont notées :

- Une hypertrichose diffuse. La chevelure est abondante et très bouclée, mais terne et sèche.

- Une pigmentation diffuse avec des taches café au lait sur la face antérieure du thorax et un acanthosis nigricans axillaire. (fig. 4). Il n'existe pas de xanthomes.

L'abdomen est volumineux avec une importance hépatomégalie, le bord inférieur du foie, ferme et tranchant, atteignant l'ombilic. Il n'existe ni circulation collatérale, ni ascite, ni splénomégalie.

Le clitoris est hypertrophié mais sans pilosité pubienne.

A noter enfin :

Une langue carminée, scrotale, et de la perlèche.

Des modifications de la voix, nasonée, sans atteinte vélo-palatine.

L'absence de troubles neurologiques et de retard intellectuel.

L'absence d'anomalies cardio-vasculaires cliniques ou radiologiques. La T.A. est à I2/7. L'électrocardiogramme non altéré.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

I) La maturation osseuse est celle de IO ans (selon GREULOCH & PYLE).

2) Le métabolisme basal est normal et le restera lors de mesures ultérieures effectuées à un an d'intervalle environ.

3) Les radiographies du crâne et la pneumoencéphalographie ne révèlent pas d'anomalies.

4) L'aspect des dermatoglyphes et la caryotipe sont normaux (Pr. AG. VENEZIA).

5) Si l'examen biocroscopique de la conjonctive et celui du fond d'oeil ne montrent pas d'altérations, il existe une cataracte sous corticale antérieure et surtout postérieure en bandes ramifiées de la périphérie vers le centre.

6) Hémogramme : G.R. : 5.300.000
Hématocrite : 43
Hémoglobine : I4,5 gr.
G.B. : 5.400
(PN. : 55 ; PE : 6 ; lymphocytes : 37
monocytes : 2)

7) Ionogramme : Urée : 0,32
R.A. : 57,2 vol.
Na :I39,I mEq
K : 4,6 mEq

8) Electrophorèse des Protefnes :
protidémies : 9I,5 gr.
Albumine : 30 %
Globuline Alpha I: 3 %
Alpha 2: 5 %
Beta :II %
Gamma :5I %

9) Exploration hépatique
Bilirubine libre : 7,8 mg. ; Conjuguée : 0
Transaminases S.G.P.T. : 257 U.
Teste de Mac Lagan : I00 U.
de Gros : I,3 ml.
de Hanger : ++++
Taux de prothrombine)
proconvertine) Normal
proaccélérine)
B.S.P. : Après I5 mn' I3 %
Après 45 mn' 3 %

Biopsie : (Pr. ROUSSELOT) Aspect de cirrhose , Le parenchyme hépatique dissocié par des travées épaisses, pénicillées, riches en néocanalicules biliaires, légèrement infiltrées de lymphocytes. Les cellules hépatiques montrent des signes de dégénérescence graisseuse et une infiltration glycogénique.

I0) Les radiographies ne montrent pas de varices oesophagiennes.

II) Exploration Rénale :

Absence d'albumine, compte d'Addis-Hamburger : normal
aminoacidurie : 95,5 mg/ 24 H.
cléarance de la créatinine : II0 ml/mn
urographie normale (Absence de néphromégalie)

I2) Lipides :

5-4	: lipémie	: 6,8 g/I	Cholestérol	: I,94 g/I
I3-4	: "	: 7,3 g/I	"	: I,68 g/I
29-4	: "	: 4,5 g/I	"	: I,34 g/I

I3) Glucides :

L'étude du métabolisme glucitique confirme l'existence d'un diabète insulino-résistant, non cétogène avec hyper-insulinémie.

Glycémie à jeun : 2,90 gr/I
Glycosurie : 80,8 g/24 H
Hypoglycémie insulinique : démontre l'insulino-résistance, relative

	Pmn	20 mn.	40 mn.	60 mn.	90 mn.	I20mn.
0,Iu/kg.	2,00	2,00	I,80	I,57	I,43	I,28
0,3u/kg.	2,55	2,52	2,50	2,32	2,25	2,06
0,6u/kg.	2,24	I,77	I,48	I,50	I,28	I,I7

Epreuve au Tolbutamide : (0.60 gr. I.V.)

0 mn.	30 mn.	60 mn.	90 mn.	I20 mn.	I50mn.	I80mn.
2,80	2,92	2,97	2,56	2,40	2,28	I,97

La chute très lente contrastant avec des réserves d'insuline probablement importante confirme l'inéfficacité de celle ci.

Taux d'insuline plasmatique :

(Dr. ROSSELIN) mesuré au cours d'une épreuve d'hyperglycémie orale le 2I/6/65 .

	30 mn.	60 mn.	90 mn.	I20 mn.
Glycémie	3,06	3,82	3,84	3,76
Unsulinémie u/ml	90	200	270	320

Il existe donc un hyperinsulinisme très important (limite supérieure de la normale pour la méthode employée; 60 u/ml) avec élévation tardive alors que la glycémie reste stable, témoignant d'une inéfficacité de l'insuline secrétée à abaisser la glycémie.

I4) Taux de S.T.H. :

évalué au cours de la même épreuve (normalement inférieur à I5 ng/ml chez la fille)

30 mn.	60 mn.	90 mn.	I20 mn.
25 ng/ml	I2	I5	25

sont des taux modérément élevés (qui ont été observés par Déret chez des diabétiques hyperglycémiques sans lipoatrophie.)

I5) I7 C.S. : I.56 mg/ 24 H.
I7 OH : 5,28 mg/ 24 H.
F.S.H. : inférieur à 5 U.S.

EVOLUTION :

Un essai de traitement par l'insuline ordinaire fut effectué au cours duquel des doses croissantes de 60 à 270 unités par jour entrainèrent une réduction initiale de la glycosurie de 80 gr. à 24 gr./24 H. , suivie d'une réascension rapide à 3I0 gr. alors que la posologie la plus forte était maintenue. L'abandon, en quatre jours , de l'insulinothérapie ne fut suivi d'aucune manifestation clinique ou biologique d'acide-cétose.

En dépit des résultats de l'épreuve au Tolbutamide un traitement par ce produit (I gr. J.) fut institué, associé à un régime hypolipidique. Ce traitement

fut poursuivi durant deux années au cours desquelles fut constaté une glycosurie permanente , mais jamais de cétosurie.

La deuxième hospitalisation eut lieu le 29/5/I967

En Janvier était survenu un épisode ictorique transitoire , accompagné de gingivorragie.

Agée de II ans 8 mois, l'enfant mesure I46 cms. et pèse 33 Kgs.500. Son aspect général, la pilosité, l'hypertrophie clitoridienne sont inchangés.

L'acanthosis nigricans intéresse les plis du coude et la région sus-pubienne.

Le bord inférieur du foie atteint toujours l'ombilic; le pöle inférieur de la rate est perçu.

L'électrocardiogramme est normal :

La T.A. à I2/8

Hémogramme : G.R. : 4.460.000

G.B. : 5.600 (PN : 53 - PE : I
lymphosytes : 42
monocytes : 4

Plaquettes : 80.000

Exploration hépatique :

Transaminase S.G.P.T. : II2 U. ; S.G.O.T. : 89,6 U

Test de Mas Lagan : 9I U. ; de Gros : I,I ml. de Hanger :++++

Temps de Quick : 70 %

Fer sérique : 2,48 mg/I

Galactosurie provoquée : absence de galactose dans les échantillons.

compte d'Addis-Hamburger : normal

absence d'albuminuerie

Lipémie : 4,40 gr.

Cycle glycémique , taux variant entre 3 et 4 gr.

Le traitement par le Tolbutamide, associé à de l'Hémoclar, est maintenu.

Troisième hospitalisation : le 23/8/I968, à la suite d'une hématèse abondante survenue alors que Catherine absorbait depuis plusieurs jours de l'aspirine pour calmer des odontalgies.

Elle est alors subictérique, obnubilée, son haleine a une odeur ammoniacale, mais il n'est pas constaté de mouvements anormaux. La taille du foie est inchangée, la splénomégalie plus importante (débord de 3 cms.) il n'existe ni circulation collatérale, ni ascite, mais de petits angiomes stellaires se sont développés au niveau des membres et de la face antérieure du thorax.

Hémogramme : G.R. : 2.700.000
Hématocrite : 23,7
Hémoglobine : 8,3 gr.
G.B. : II.400 -(PN. : 8I
(lymphocytes : I4)
(monocytes : 5)
Plaquettes : I20.000
Temps de Quick : 33 %
Bilirubine libre : 48,5 mg.
conjuguée : 25mg
Transaminases S.G.P.T. : 8I,2 U
Test de Mac Lagan : 74 U.
de Gros : I ml.
Lipémie : 4,80 gr.
glycémie : 2,24 gr.

Un traitement par transfusions, arginine et néomycine assure la correction de l'anémie et la régression de l'intoxication ammoniacale, tandis que des injections quotidienne de vitamine KI corrigent partiellement (55 %) l'hypoprotrombinémie.

Après cette hémorragie, il n'est pas constaté de varices oesophagiennes mais sur les clichés on découvre fortuitement :

- Une ostéoporose vertébrale très importante.
- Une lithiase biliaire restée jusqu'alors absolument indolore.

La cholécystographie reste muette mais une cholangiographie confirme le siège des calculs qui empierrent la

vésicule , sans visualiser la voie biliaire principale.

Les phosphatases alcalines sont à 5,40 U. Bodanski

Le 24/9 survient un maelana qui entraine une anémie importante.

Taux de prothrombine : 77 %

Pour la première fois, est constatée une élévation de la lipémie : (I0,50) avec lactescence du serum et une hypercholestérolémie (3,20)

L'enfant quitte le service le 2/I0/68

Peu après apparaît un ictère rebelle à tout traitement. En Mars I969, surviennent de nouvelles hématémèses de faible abondance.

Le I9/4/I969, une hématémèse massive (700 ml. environ) entraine un état de choc pour lequel l'enfant est hospitalisée à Coutances. Des transfusions abondantes rétablissent passagèrement la situation et l'on constate un ictère intense avec bilirubinémie libre : 20 mg.

conjuguée : 72,5 mg.

Le lendemain une nouvelle hématémèse s'accompagne de coma hépatique et l'enfant décède en quelques heures.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Fig. 1 - Catherine à
1 ans et 9 mois

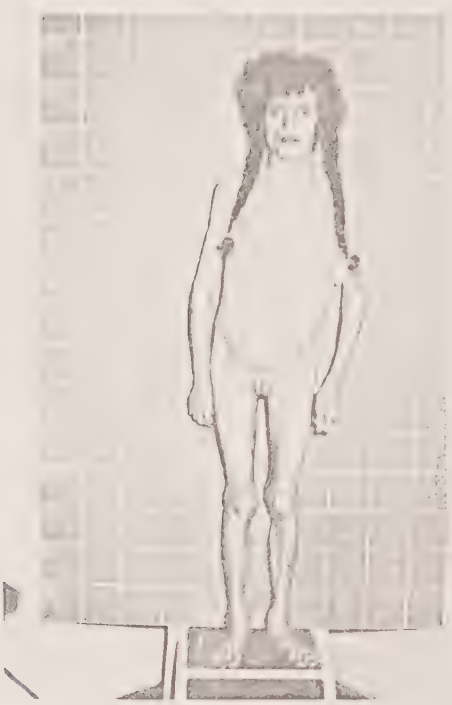


Fig. 2 - 9 ans et 6 mois

Fig. 3 - 9 ans et 6 mois

Fig. 4 - Acanthosis nigricans

E T U D E A N A L Y T I Q U E

Après étude des observations actuellement publiées, il est possible de dresser un tableau où apparaissent plus clairement les signes les plus constants de la maladie.

Il est difficile et il peut paraitre arbitraire de ranger ou d'exclure du cadre du D L A, les malades pour lesquels, l'évolution seule aurait complété le tableau clinique et biologique. C'est pourquoi des symptomes qui semblent cardinaux manquent dans certaines observations.

Nous reviendrons sur ce difficile problème au cours de la discussion physiopathologique.

NOMS	Ziegler - 1928 -	Mc Hansen Quar... - 1940 -	Duncan - 1942 -	Lawrence - 1946 -	Murray - 1952 -	Murray - 1952 -	Neale - 1952 -	Corner - 1952 -	Berardinelli - 1954 -	Berardinelli - 1954 -	Davis-Tizard - 1954 -
SEXE	F	M	M	F	F	F	F	F	M	M	F
LIPOATROPHIE CONGENITALE			+				+		+	+	
LIPOATROPHIE ACQUISE	+	+		+	+ partielle	+		+			+
DIABETE OU PREDIABETE	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
HEPATOMEGALIE	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ACANTHOSIS NIGRIGANS	+										+
CROISSANCE ACCELEREE		+							+	+	+
HYPERTRICHOSE									+		
SIGNES GENITAUX			+						+	+	
SIGNES CARDIO VASCULAIRES	+	+						+			
SIGNES RENAUX	+			+				+			
METABOLISME DE BASE ELEVE	+		+	+		+	+	+			+
HYPERLIPEMIE		+		+			+	+	+	+	+
INSULINEMIE ELEVEE											

NOMS	Craig-Miller - 1955-1960 -	Craig-Miller - 1955-1960 -	Jelliss-Craig - 1957 -	Fontan - 1956 -	Witsgall - 1957 -	Seip - 1959 -	Seip - 1959 -	Seip - 1959 -	Seip-Trysstad - 1962 -	Seip-Trysstad - 1963 -	Oseil - 1967 -
SEXE	F	F	M	F	F	F	M	M	M	F	M
LIPOATROPHIE CONGENITALE				+		+	+	+	+	+	+
LIPOATROPHIE ACQUISE	+	+	+		+						
DIABETE OU PREDIABETE	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+
HEPATOMEGALIE	+	Non	Non	+	+	+	+	+	+	+	+
ACANTHOSIS NIGRICANS											
CROIS ANOR ACCELEREE				+		+	+	+	+	+	
HYPERTRICHOSE				+		+	+	+	+	+	
SIGNES GENITAUX				+		+	+		+		
SIGNES CARDIO VASCULAIRES						+	+	+	+	+	
SIGNES RENAUX	+				+						
METABOLISME DE BASE ELEVE	+	+			+	+					
HYPERLIPEMIE	+	+			+	+	+		+	+	+
INSULINEMIE ELEVEE						+	+	+	+	+	+
Q I		++	++	++							

NOMS	Schwartz - 1960 -	Conn - 1960 -	Conn - 1960 -	Hood - 1961 -	Aarseth - 1961 -	Taylor - 1961 -	Senior - 1961 -	Lewarti z - 1962 -	Jimenez-Diz - 1962 -	Jimenez - 1962 -	Ishiaki - 1963 -
SEXE	F	M	F	F	F	.	F	M	F	F	?
LIPOATROPHIE CONGENITALE	+				t...		+	+		.	+
LIPOATROPHIE ACQUISE		+	+	+	par tielle +	+			+	+	
DIABETE ou PRE-DIABETE	+	+	+	+	+	+			+	+	+
HEPATOMEGALIE	+	+	+	+	+	Non	+	?	+	+	+
ACANTHOSIS NIGRICANS	+								+		+
CROISSANCE ACCELEREE	+										
HYPERTRICHOSE	+						+		+		
SIGNES GENITAUX	+						+				
SIGNES CARDIO VASCULAIRES	+						+				
SIGNES RENAUX	+				+				+		
METABOLISME DE BASE ELEVE		+		+	+			+		+	
HYPERLIPEMIE	+	+	+	+	+	+			+	+	
INSULINEMIE ELEVEE	+										
Q I											

NOMS	Pavel - 1963 -	Ferraz - 1963 -	Boudin - 1963 -	Senier-Gellis - 1964 -	Mosely - 1964 -	Kliment-Vendl - 1964 -	Bonard-Vernet - 1964 -	Miyahra - 1965 -	Torikaï - 1965-	Torikaï - 1965 -	Choremis - 1965 -	Ruvalcaba - 1965 -
SEXE	F	F	F	M	F	F	F	F	F	M	F	F
LIPOATROPHIE CONGENITALE								+	+	+	+	+
LIPOATROPHIE ACQUISE	+	+	+	+	+	+	+					
DIABETE OU PREDIABETE	+	+	+	+	+	+	+		+			
HEPATOMEGALIE	+	+	+	+	?	?		+	+	+	+	+
ACANTHOSIS NIGRICANS			+						+	+		
CROISSANCE ACCELEREE				+		+			+			+
HYPERTRICHOSE			+						+		+	
SIGNES GENITAUX								+	+		+	
SIGNES CARDIO VASCULAIRES			+						+	+	+	+
SIGNES RENAUX			+				+					
METABOLISME DE BASE ELEVE	+	+	+						+		+	
HYPERLIPEMIE	+	+	+	+	+		+	+			+	+
INSULINEMIE ELEVEE			+									

CAS	Brubaker - 1965 -	Brubaker - 1965 -	Reed - 1965 -	Reed - 1965 -	Reed - 1965 -	Hamwi - 1966 -	Marcus - 1966 -	Anand - 1966 -	Asano - 1966 -	Planchart - 1966 -	Pachioli - 1966 -	Goldsteinbach - 1967 -
SEXE	F	F	F	M	F	F	M	M	F	F	M	M
LIPOATROPHI CONGENITALE	+	+	+	+	+			+		+	+	+
LIPOATROPHIE ACQUISE						+	+		+			
DIABETE OU PREDIABETE	+		+		+	+	+		+			+
HEPATOMEGALIE	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ACANTHO I- NIGRIGANS	+	+	+	+	+			+	+	+		+
CROISSANCE ACCELEREE	+	+	+	+		+		+		+	+	+
HYPERTRICHOSE	+	+	+	+	+			+		+	+	
SIGNES GENITAUX		+	+	+	+				+	+	+	+
SIGNES CARDIO VASCULAIRES	+	+	+	+	+	+	+		+			
SIGNES RENAUX			+			+	+		+			+
METABOLISME DE BASE ELEVE						+	+		+			
HYPERLIPEMIE	+	+				+	+	+		+		+
INSULINEMIE ELEVEE												

Q I

NOMS	Goldsteinbach - 1967 -	Pierron - 1967 -	Reed - 1968 -	Reed - 1968 -	Reed - 1968 -	Wiedemann - 1968 -	Wiedemann - 1968 -	Tourniaire - 1968 -	Fairney - 1969 -	Senier - 1969 -	Observation personnelle - 1970 -
SEXE	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
LIPOATROPHIE CONGENITALE	+		+	+		+	+	+	+		
LIPOATROPHIE ACQUISE		+			+					+	+
DIABETE OU PREDIABETE	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+
HEPATOMEGALIE	+	?	+	+	+		?	+	+	+	
ACANTHOSIS NIGRICANS	+		+	+	+	+	+	+		+	+
CROISSANCE ACCELEREE	+		+	+	+				+		
HYPERTRICHOSE				+		+	+		+		+
SIGNES GENITAUX	+			+					+		+
SIGNES CARDIO VASCULAIRES				+					+		+
SIGNES RENAUX								+			
METABOLISME DE BASE ELEVE		+					+				
HYPERLIPEMIE				+	+			+			+
INSULINEMIE ELEVEE						+	+			+	+
Q I											

A - LE DEBUT

SEXE ET AGE :

- La prédominance féminine est nettement marquée : 40 femmes pour 27 hommes, plus un cas dont le sexe n'est pas signalé.

- L'Age de début est souvent méconnu, souvent difficile à faire préciser. Les malades, bien souvent, ont été examinés par les auteurs alors que la lipoatrophie généralisée était évidente.

Le fait que la lypoatrophie puisse s'installer par poussées vient encore ajouter une difficulté supplémentaire.

On considère comme congénitales, les formes qui se sont révélées au cours des premiers mois de la vie; nous en comptons 36 pour 32 formes acquises.

Les ages extrêmes de diagnostic sont 4 mois et 52 ans, mais la majorité se situe avant I5 ans.

./././.

LE MODE DE DEBUT : est également variable, si, le plus souvent, aucune cause déclenchante n'est notée, on remarque cependant que :

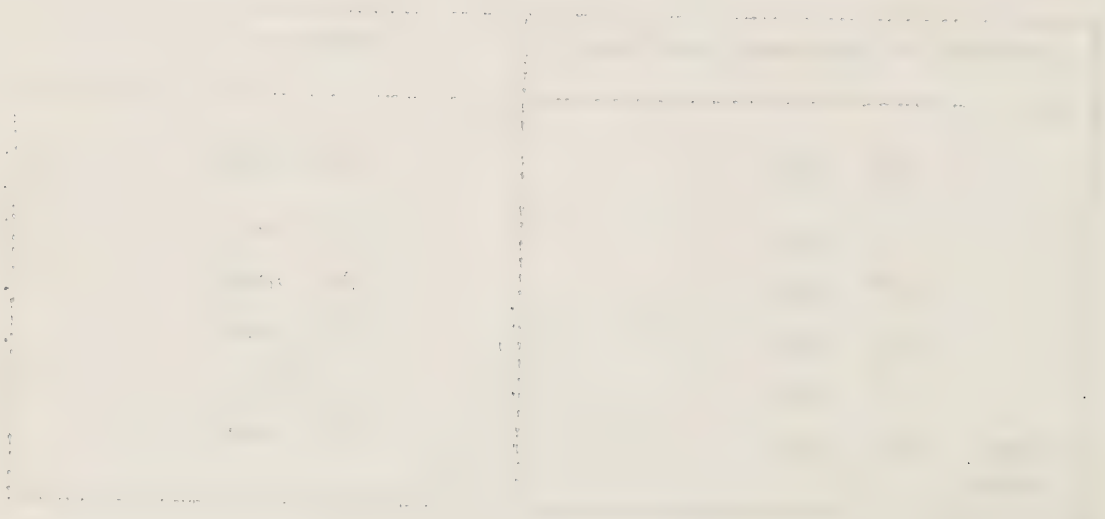
4 fois les premiers signes ont été noté au décours d'une maladie infectieuse : Coqueluche (9) et (3I), Rougeole (I2) - Varicelle et mononucléose infectieuse (45)

2 fois après une grossesse (62) et (64)

D'autre part :

6 fois la maladie fut considérée comme une maladie de Weber-Christian pendant un certain temps, avant que n'apparaissent la généralisation et l'atteinte viscérale.

DEBUT DU WEBER-CHRISTIAN	DEBUT DU D L A
II ans	23 Ans
3 ans	4 an
I7 ans	22 ans
I5 ans	23 ans
5 ans	?
Obs. II mois pers.	4 ans



- Et une fois (4) on note l'existence d'une panniculité nodulaire non suppurative de Weber-Christian après l'installation de la lipoatrophie.

- 2 fois, il existait d'abord une lipoatrophie partielle :

a) Le début survint à l'age de II ans par une disparition du tissu adipeux aux membres inférieurs et la généralisation n'est notée qu'à 23 ans après une grossesse (58)

b) (64)

LES ANTECEDENTS FAMILIAUX , apportent des éléments précieux.

- La consanguinité est notée : 7 fois
  - Parents cousins germains (3) (36) (40) (50)
  - Parents cousins germains au 2ème degré (5I) (52)
  - Degré de parenté inconnu mais noté (45) (60)
- Les cas familiaux sont fréquents pour une maladie aussi rare .
  - 2 fois deux cas familiaux (52) (53)
  - 3 cas sur 8 (I0) et (II)
  - 2 cas sur 5 enfants (59)
  - 2 cas sur 6 enfants (6)
  - 2 cas sur 7 enfants (44)
  - 2 cas sur 2 enfants (22)
  - 2 cas sur 2 enfants (6I)

- On retrouve également dans la famille des manifestations pathologiques qui entrent dans la série des symptomes fréquents du D L A

a) Lipoatrophie partielle

- 5 frères et soeurs, le père et un oncle paternel (I7) dans une famille où il existe deux cas de D L A sur 7 enfants, on note une soeur lipoatrophique partielle (44)
- Dans une observation où la consanguinité existe sans précision sur le degré de parenté) une soeur est lipoatrophique partielle (45)
- Une soeur (43)
- Un oncle et un cousin présentent une lipoatrophie faciale (58)

b) Diabète

Un diabète est souvent trouvé dans la famille (parents, gran'parents, oncle et tante, cousin frère et soeur (5) (I0) (II) (24) (25) (44) (45) (60) (6I) (Obs. pers.)

Le cas le plus intéressant est celui où il est signalé 9 cas de diabète du coté maternel et un cas du coté paternel (45)

c) Hyperlipémie

- retrouvée chez les parents 4 fois (5) (5I) (52) (53)

B - SIGNES CLINIQUES

a) LA LIPOATROPHIE :

La disparition totale et généralisée du pannicule adipeux est constante; elle frappe dès le premier examen par l'aspect qu'elle confère au malade, en particulier aux enfants et adultes jeunes qui apparaissent prématurément agés, avec un visage de vieillard dont la boule de Bichat, elle-même a disparu. De grands yeux, dans une cavité orbitaire profonde accentuent le tableau (fig.3) Les muscles en paraissent plus saillants, simulant une hypertrophie musculaire qui peut tromper (signalée 35 fois)

Les veines superficielles sont saillantes, anormalement visibles au niveau des membres (signalées 20 f.) -(Fig. I) alors que l'enfant n'a que 4 ans - I0 ans plus tard au stade terminal, cette anomalie sera nettement plus évidente.

Les fesses sont à peu près absente (fig.I)

Cette lipoatrophie est presque toujours le premier signe à apparaitre.

Nous avons vu dans le mode d'installation à quel point il est difficile de préciser la date de début, et la durée d'installation. Mais installée, elle est irréversible, insensible aux médicaments et aux régimes institués dans le but de faire prendre du poids, sauf dans le cas de BONNARD & VERNET.

- Lorsqu'une intervention (54) (59) pour kyste de l'ovaire ou une vérification anatomique (24-25) ont pu être pratiquées, l'absence de graisses mésentérique a été également vérifiée.

- Dans les autres cas où la vérification anatomique a été faite, ce détail n'est pas mentionné.

- L'étude histologique de la peau (2) (5) (I2 et I3) (I5) (23) (24) (32) (42) (44) (45) (54) (59) montre une absence totale de graisse sous-cutanée et dans 3 cas , il est précisé que les glandes sébacées sont normales.

b) L'HEPATOMEGALIE :

- Elle est signalée 58 fois sur 68
  non précisé 5 fois (3I) (34) (37) (42) (6I)
  foie précisé de volume normal (4) (II) (30) (58) (6I)

- Il s'agit donc d'un signe presque constant , lorsqu'elle existe , le volume et le poids du foie atteignent des chiffres impressionnants. Ainsi dans l'observation de Lawrence, le foie atteignait la F.I.D. et pesait, à l'autopsie : 5 057 grammes (normal I.650 grs.)

Une protusion de l'abdomen est parfois notée sans que soit signalée l'hépatomégalie qui est pourtant découverte à des examens ultérieurs.

On peut penser pourtant que se sont l'hépatomégalie et la splénomégalie qui en sont responsables.

- Caractères du foie :

Il est lisse, ferme, non douloureux.

- Signes cliniques associés :

2 ictères (24) (Obs.pers.)
Lithiase biliaire (Obs. pers.)
Ulcus duodénal (6I)

- L'exploration fonctionnelle hépatique :

Contrastant avec une hépatomégalie aussi importante l'exploration fonctionnelle du foie a été relevée I3 fois normale (6) (8) (I0) (I7) (22) (23) (32) (33) (35) (42) (44) (59) (60)

Elle est perturbée seulement 8 fois (3) (I2) (I3) (24) (25) (40) (50) (54) (55) et obs. pers.

Cela tient sans doute à l'hyperlipémie qui rend l'interprétation du bilan fonctionnel difficile.

- En effet l'examen Anatomo-Pathologique (pratiqué 36 f.) après biopsie hépatique, ou sur foie prélevé à l'autopsie révèle des anomalies avec une fréquence beaucoup plus élevée.

  - 4 cirrhoses pures (3) (I7) (32-33) (45)
  - I4 statoses pures (I) (I0 et II) (29) (39) (40) (45) (5I) (52 et 53) (62)
  - Pas de surcharge glycogénique isolée
  - 9 cirrhoses + steatose (2) (3) (5) (6) (9) (44) (59) rapporté par 52 & 55
  - 2 cirrhoses + surcharge en glycogène (24 & 25) (50)
  - 2 cirrhoses + steatose et surcharge glycogénique '46) et (obs. pers.)

On voit donc que c'est la cirrhose et la statose seules ou associées qui dominent par leur fréquence.

c) LA SPLENOMEGALIE :

- accompagne irrégulièrement le gros foie : (I) (3) (5) (6) (I2 & I3) (23) (24 & 25) (30) (32) (35) (4I) (45) (5I) (52) (60) (64)
- son volume est également variable, atteignant parfois l'ombilic (3) et (23)
- La rate pèse I200 grs. pour Lawrence, on conçoit qu'un foie de 5.057 gr. et une rate de I.200 grs. donnent un abdomen anormalement saillant.

Ce n'est pas seulement la fréquence qui nous fait insister sur l'hépatomégalie et la splénomégalie qui l'accompagne parfois, la fibrose hépatique en effet pèse lourd dans l'évaluation du pronostic par l'hypertension portale qui se développe et se révèle, souvent brutalement , par une hémorragie digestive qui emporte tôt ou tard le malade.

L'hyperlipémie est très certainement la cause de cette hépatomégalie, par la steatose puis la fibrose qu'elle entraine.

Cependant dans notre observation, l'hépatomégalie fut notée très tôt dans l'histoire de la maladie alors que la lipémie, dosée à chaque séjour de l'enfant dans le service, ne fut trouvée élevée qu'à sa dernière hos-

pitalisation, quelques semaines avant son décès.

d) LES SIGNES CUTANES :

Iº)- L'ACANTHOSIS NIGRICANS (Fig. 4)

Il réalise une hyperpigmentation qui va du jaune clair au brun foncé et même au noir, prédominant aux régions normalement pigmentées et découvertes.

Il existe une hypertrophie papillaire qui rend la peau rugueuse. L'épiderme est épaissi, sec, ne desquame pas.

Au maximum, l'hypertrophie peut donner un aspect verruqueux aux lésions.

L'atteinte de la paume de la main et de la plante des pieds se traduit par une hyperkeratose, avec accentuation des lignes de la main.

Les sièges de prédilection sont les aisselles, le cou, les plis génitaux, la région ano-génitale, et plus accessoirement les cuisses, l'abdomen, les mamelons, le pourtour des orifices de la face, les bords libres des paupières, les avant bras, le dos de la main.

Les muqueuses peuvent être atteintes , en particulier la face dorsale de la langue.

Dans les observations faites entre I928 et I965 l'acanthosis nigricans n'est noté que 6 fois sur 40.

De I965 à I970, 20 fois pour 28 observations; la fréquence de ce symptome depuis 5 ans est troublante, et l'on peut penser que, même s'il était observé, on ne le notait pas parmi les signes déjà si polymorphes du diabète lipoatrophique.

A l'appui de cette hypothèse, signalons que les 3 malades de Seip et les 2 malades de Seip- & Trygstadt pour lesquels il n'est pas mentionné d'acanthosis nigricans ont été vus par la suite par un dermatologue qui constate l'existence de ce symptome.

- La pathogénie de l'acanthosis est inconnue.

Plusieurs hypothèses ont été proposées :

- Origine endocrinienne car il s'associe souvent à des désordres endocriniens.

  Dans une étude portant sur I3 diabètes, dont 2 sont insulino-résistants, on trouve I0 acanthosis nigricans (68)

- Origine génétique car il est mentionné dans des fratries où 2 enfants sont atteints (6) (22) (44) (59) (6I)

  Il peut exister dès la naissance.

- Origine sympathique, par compression du sympathique dans certains cancers.

Actuellement, on individualise 3 formes d'acanthosis nigricans.

a) Une forme bénigne, dans laquelle un facteur héréditaire est parfois trouvé.
L'évolution est indéfinie - le pronostic est en règle bon, mais il faut toujours rechercher un cancer viscéral.
Cette forme est souvent associée à des troubles endocriniens.

b) Une forme maligne dont le pronostic est dominé par l'association à un cancer viscéral profond, en particulier digestif.

c) Un pseudo acanthosis nigricans survenant chez des sujets obèses de race blanche à peau brune ou de race noire. Il s'installe avec l'obésité et disparait avec le retour à un poids normal.

- Dans le diabète lipoatrophique, les théories génétiques et endocriniennes retiennent notre attention.
Il n'a jamais été trouvé de cancer viscéral profond.

2º)- PIGMENTATION DIFFUSE

Elle peut accompagner l'acanthosis nigricans (I) (2) (6) (45) (50) (59) (60) (obs. pers.)

ou bien rester isolée. (3) (35) (40) (5I) (52) (53) (54)

Dans 3 cas il existait un acanthosis nigricans une hyperpigmentation et :

des noevis -(60)

50 taches café au lait (45)

quelques taches café au lait (obs. pers.)

3º)- XANTHOMES

Ils ne sont pas fréquents par rapport à l'hyperlipémie, ils ne sont notés que huit fois, mais ces 8 malades sonthyperlipémiques et 7 fois hypercholestérolémiques.

4º)- PITYRIASIS - VERSICOLOR :

Rare chez l'enfant, il est signalé 2 fois dans le diabète lipoatrophique (64) (50)

5º)- L'HYPERTRICHOSE :

que l'on rattache ici aux signes cutanés, est fréquente, elle est notée 25 fois .

(I) (3) (4) (5) (6) (8) (I8) (29) (40) (43) (44) (45) (50) (5I) (52) (53) (54) (6I) (obs.pers.)

Il n'est pas de type sexuel.

La plupart des auteurs ont également été frappé par la chevelure abondante, épaisse et bouclée : 22 observations notent cette particularité, dont 5 portent sur des sujets de race noire, donc plus difficilement interprétable.

6º)- LA MALADIE DE WEBER-CHRISTIAN

Nous avons dit à propos du mode d'installation l'intérêt qu'elle avait dans le cadre du D L A

e) L'ACCELERATION DE LA CROISSANCE :

- Elle n'a de valeur que chez l'enfant car la taille définitive est presque toujours normale.

C'est pourquoi le chiffre de I3 sur 68 ne reflète pas la vérité. Il faudrait en soustraire, au moins, les observations de D L A chez l'adulte dont on ne connait pas le mode de croissance, ce qui représente I5 malades.

Il faudrait y ajouter les malades aux traits acromégaloïdes, soit II

Cette accélération de la maturation statutale se révèle précossément, souvent dans les 3 à 4 premières années de la vie.

Elle peut-être très importante : un garçon de 9 ans I/2 mesure I m.65 (40)

- Elle s'accompagne d'un âge osseux avancé ((3) (6) (I3) (22) (43) (45) (50) (5I) (52 & 53) (59) mais 2 fois (8) (36) l'age osseux est avancé sans que soit signalée une croissance accélérée.

- Lorsque ces malades ont pu être suivis assez longtemps on remarque que le rythme de croissance se ralentit pour atteindre une taille adulte normale, sauf dans le cas (60) il s'agit d'une femme qui mesure I m.7I

- D'autres manifestations osseuses doivent être rapportées ici :

IO cas d'ostéosclérose (corticale épaisse et réaction périostée) (22) (35) (5I) (52) (60) et condensation des plateaux vertébraux de D_{IO} à D_{I2} (4I)

3 ostéoporoses (23) (4I)

et dans notre observation , une ostéoporose vertébrale, importante fut noté peu de temps avant son décès, c'est-à dire bien longtemps après l'arrêt des corticoïdes.

5 anomalies articulaires et épiphysaires avec augmentation de volume des articulations (44) (45) (50) (60)

f) LES SIGNES GENITAUX

consistant essentiellement en une hypertrophie clitoridienne chez la petite fille (2) (8) (I8) (36) (43) (44) (50) (5I) (54) (59) (obs. pers.)

et un accroissement du pénis chez le garçon (3) (6) (I5) (22) (40) (44) (45) (5I) (52)

Ces signes sont eux aussi spécifiques à l'enfant mais isolés, sans autres signes de virilisation. Cependant

leur association à une accélération de la croissance staturale peut parfois poser le problème d'une puberté précosse.

- 4 fois ont été trouvé des kystes ovariens, vérifiés par intervention chirurgicale (32) (54) (59) (60) et 2 fois une atrophie des seins à l'age adulte (4) (5)
- On note également :

  des troubles des règles, sans précision (4) (29)

  une aménorrhée (5) (4I)

  une puberté tardive pour 3 jeunes filles.

  I8 ans (50) - I8 ans (I7) et une japonaise de I5 ans (2)

- Parmi les femmes arrivant à l'age de procréation et déjà atteinte de D L A

  2 grossesses à 22 ans et 32 ans (64)

  2 grossesses à 23 ans et 32 ans (62)

  I grossesse après une période d'aménorrhée (4)

g) LES SIGNES CARDIO - VASCULAIRE :

se résument en hypertension artérielle, cardiomégalie, et souffle systolique.

- L'hypertrophie cardiaque : est constatée I0 fois par radiographie ou à l'autopsie (2) (5) (6) (8) (50) (5I) (52) (53)

Les âges de découvertes sont de 6 ans, I an, II mois 4 mois, 20 mois, 4 mois, II mois , 4 ans, (donc toujours très tôt.)

- Le diagnostic de cardiopathie congénitale a pû être proposé dans certains cas sans que cela soit vérifié.

- Le souffle systolique : siège à la pointe, d'intensité moyenne (2 à $3/_{10}$; il n'est pas en rapport non plus avec une cardiopathie vérifiée.

Il est noté : I3 fois (6 obs. I & 2) (8) (I5) (23) (35) (44 obs. I-2-3) et (45 obs. I) (50) (54) (59 obs.I)

- L'hypertension artérielle :

(5) (6 obs. I & 2) (8) (9) (I5) (24) (25) (35) (44 obs.I) (45 obs.I) (46) (5I obs. I & 2) (52) (53) (59 obs. N°2) (64)

Elle s'observe chez l'enfant comme chez l'adulte

- chez l'enfant on note : I3 - 8 à 4 mois
  : I4 - 8 à 6 mois
  I2 - 8 à I an
  I6 I/2-9 à 4 ans

l'hypertension porte sur les chiffres systoliques et diastoliques, elle s'accompagne d'une hypertrophie cardiaque dans 8 cas, et de signes électrocardiographiques d'hypertrophie ventriculaire gauche dans les observations de ASANO-BRUBAKER - FAIRNEY.

- Chez l'adulte, l'hypertension est dans 4 cas seulement, à notre connaissance, associée à une protéïnurie (5) (9) (35) (64)

Cette hypertension s'est compliquée d'accident hémorragique cérébral (9) , d'insuffisance cardiaque (62) de rétinite hypertensive (Marcus) et lésion rétinienne au stade III (Boudin).

Signalons à ce propos, que d'autres manifestations oculaires sont signalées :

- 4 rétinites lipémiques (4) (23) (32) (60)

La rétinite s'observe lorsque la lipémie dépasse 20 $g/_I$
Le fond d'oeil a un aspect crémeux et les vaisseaux sont jaune pale et mal limités.

- 2 cataractes (4I) (obs. pers.)
- 2 fois des kératites en bandelettes (obs. I & 2) de Seip qui leur accorde une assez grande valeur)

Dans sa thèse Saltiel fait remarquer que ces opacités en bandes horizontales sont sans doute à confondre avec les aspects de "Kératite interstitielle lipidique " décrits par DUNPHY en I949.

h) LES SIGNES RENAUX :

L'hypertrophie des reins, notée 6 fois, s'insère dans le cadre de l'augmentation de volume de nombreux viscères. Elle a été prouvée par U. I V. laparotomie ou vérification anatomique , et sa raison d'être n'est pas expliquée.

- Le gros rein bilatéral est isolé, sans albuminurie, avec H.L.M. et cléarances normales, dans l'observation de SCHWARTZ et dans les observations Nº I de REED et de GOLD-STEINBACH.
  Il s'accompagne d'une albuminurie pour ZIEGLER , LAWRENCE ET CORNER.
- L'albuminurie est notée au total II fois (2) (4) (5) (9) (I0) (23) (29) (32) (35) (64) (65)
  Elle n'a pas de caractère particulier à l'étude électrophorétique et immuno électrophorétique faite par de GENNES (Obs. de Boudin)
  Par contre elle évolue parfois dans un contexte particulier :
  Associé à l'hypertension (5) (9) (35) (64) intégré dans un tableau de syndrome néphrotique pour WITZGALL (glomérulite en pain à cacheter à l'anatomopathologie.

Dans l'observation de Boudin, les études faites ultérieurement par de Gennes ont montré à la biopsie rénale une néphropathie vasculaire qui s'associe à une hypertension.

Le compte d'Addis est normal sauf dans le cas de Tourniaire

" Hématies /minute : I2.500

" Leucocytes /minute :I85.000

et dans le cas d'Aarseth où existe une pyelonéphrite chronique .

" L'Urée est toujours normal, sauf dans le même cas de Tourniaire où elle varie entre 0.55 et I,I5 gr.

L'étude des cléarances est normale dans les 5 cas où elle fut réalisée : (2) (I0) (35) (47) (obs.pers.)

Un Kimmelstiel-Wilson est signalé 2 fois.

Par Marcus dont le malade est hypertendu et albuminurique.

Par Hamwi dont le malade a une albuminurie.

Dans notre étude l'albuminurie est toujours accompagnée de diabète, mais l'albuminurie peut précéder, accompagner ou succéder l'apparition du diabète. Et dans le cas d'Asano, l'albuminurie est associée à un état prédiabétique (courbe d'hyperglycémie de type diabétique.)

La néphropathie dans le D.L.A. doit d'ailleurs être étudiée dans le cadre plus général des néphropathies dans la lipodystrophie progressive partielle et totale.

Une étude récente de P. Lajouanine portant sur 299 malades, montre une atteinte rénale clinique et biologique dans 50 cas.

L'étude histologique n'a pu être faite assez souvent pour qu'on puisse en tirer quelques arguments. Les lésions retrouvées sont d'ailleurs variables, mais souvent sans parallélisme avec le clinique. Cette discordance disparait si l'on en juge sur l'évolution, puisqu'elle se fait vers la chronocité avec insuffisance rénale progressive, hypertension ou syndrome néphrotique.

i / LES SIGNES NEUROLOGIQUES

semblent également faire partie des symptomes assez fréquents puisqu'ils existent dans I7 cas, auxquels il faut ajouter :

Les 2 cas de Seip et Trigstalt qui ne notent pas de signes neurologiques cliniques mais une encéphalographie gazeuse anormale.

Le Cas de Schwarth et le cas Nº 2 de Seip pour la même raison.

Les signes neurologiques sont particuliers à chaque malade.

- Dysarthrie légère et isolée, observation Nº I de Seip avec encéphalographie gazeuse anormale.
- Signes pyramidaux : observation de Seip Nº 3
- Psychose paranoïde pour Craig-Miller
- Paralysie du II gauche pour Marcus
- Epilepsie dans l'observation Nº 3 de Reed en 68
- Tableau neurologique très complexe, dominé par un syndrome cérébello-strié et qui retient seul l'attention pendant longtemps pour le malade de Boudin et de De Gennes (avec encephalo-anormale)
- Le Q I est II fois inférieur à la normale

Un peu dans le cas Nº 3 de Seip

Beaucoup dans les 3 cas de Craig-Miller

Diminué sans précision (22) (44) (45) (54)

Diminué avec encéphalographie gazeuse anormale (I)

- Le L.C.R. est 19 fois normal et non précisé dans les autres cas.

- L'Encéphalographie Gazeuse : pratiquée II fois
  est normale chez 8 malades (signalés plus haut)
  est normale dans le cas de Fontant, Senior et dans notre observation.

- La Pneumo-encéphalographie n'a jamais montré de tumeur, mais une atrophie corticale ou une dilatation des ventricules et des citernes de la base, sauf dans l'observation de Pierron, où il fut trouvé une tumeur du diencéphale.

- L' E.E.G. : est en général peu perturbé.

  onde lente (obs. Nº I & 2 de 59)
  Perturbation diffuse (6 obs. Nº I)
  Précisé normal (I5) (I8) (47) (6I) (Obs.NºI) et(obs. pers.)

- Le polymorphisme des signes neurologiques ne permet pas leur classification - Ils n'ont pas reçu d'explication.

C/ - [illegible]

Le pronostic est dominé par l'existence d'un syndrome d'hypertension portale qui a entrainé la mort par hémorragies digestives récidivantes ou foudroyantes dans 4 observations.

7 ans I/2 (3 obs. Nº I)
[illegible] I/2 (24) (I8)
Obs. pers. I4 ans

Les autres causes de décès sont diverses :

Accidents hypoglycémique (Lawrence)

Suicide

Episodes infectieux sévères à répétition

Embolie pulmonaire massive et asystolie.

Il faut insister sur le fait que de nombreux malades ont échappé à la surveillance médicale, et que la mort est souvent signalée sans explications sur l'évolution terminale.

Sur les 68 malades retenus, : 29 sont décédés, mais de nombreuses observations sont rapportées en I968 et en I969, et ne permettent pas encore de juger de l'évolution.

L'age du décès ne permet d'ailleurs pas de juger de la [illegible] de la maladie, car les décès à 59 ans et 60 ans sont survenus chez des malades ayant commencé leur diabète lipoatrophique à 39 et 4I ans.

D - TROUBLES METABOLIQUES

Iº)- LE DIABETE :

Il est classiquement insulino-résistant et non cétogène.

La date d'apparition au cours de l'évolution est variable. Très rarement il apparait avant la disparition des graisses, le plus souvent après, mais à une date quelconque dans l'histoire de la maladie; ainsi, on a pu le constater seulement I5 à I7 ans après le début de la lipoatrophie Cependant, la moyenne se situe aux environs de 5 à 7 ans. On le découvre par la présence de sucre dans les urines, fortuitement ou après recherche systématique; parfois, le malade se plaint de polydypsie et polyurie et c'est ce qui attire l'attention.

Deux caractères inhabituels caractérisent ce diabète

a) Il n'est pas cétogène et on ne trouve pas d'observation de coma diabétique même à l'arrêt de doses importantes d'insuline- Dans notre observation aucun phénomène pathologique nouveau ne survint à l'arrêt, en 3 jours d'une dose journalière de 320 unités d'insuline.

b) L'insulino-résistance est le deuxième point remarquable . Les malades ont été soumis à des doses d'insuline considérables, allant de 300 à 2.600 unités (I0)

L'insulinémie a été dosée dans 20 cas, elle s'est révélée :

- normale 8 fois (I5) (23) (42) (45) (46) (50) -(60)
- élevée I2 fois, souvent dans des proportions importantes (5) (39) (50) (5I) (53) (56) (6I) (obs. pers.)

  Elle n'a jamais été trouvée faible.

Au total, on note :

- 49 diabètes vrais
- I8 états prédiabétiques (avec courbe d'hyperglycémie provoquée anormale).
- Pas de diabètes chez I2 malades (I) - (6) (8) (I5) (34) (36) (40) (43) (44) (46) (54) (59)
- I fois, aucune précision n'est donnée sur le métabolisme glucidique (I8)

Etant donné l'intervalle qui sépare l'installation de la lipoatrophie de celle du diabète, une évolution plus longue aurait peut-être permis à ce symptome d'apparaitre dans tous les cas.

- Cas particuliers :

  Le diabète fut 5 fois bien controlé par l'insuline
- diabète apparaissant à 50 ans, controlé par 60 unités d'insuline (52) (55) (44)
- Le traitement fait diparaitre l'hyperlipémie et la lipoatrophie dans l'observation de Bonard & Vernet.

- Diabète équilibré avec 24 u/jour (27)

- seulement signalé comme sensible à l'insuline (57)

2º)- L'HYPERLIPIDEMIE :

C'est-à-dire l'augmentation des lipides totaux, est notée 43 fois.

Elle est considérée comme un des signes cardinaux de la maladie; en moyenne elle atteint I5 gr. mais chez l'adulte, on a relevé des lipides totaux à :

75 gr. (4I)
80 gr. (32)
II0 gr. (5)
I20 gr. (I0)

Le record étant de I24 gr. dans le cas de Bonard et Vernet.

Chez l'enfant, les lipides totaux peuvent être élevés à un âge très précosse, mais n'atteignent pas cette importance.

La date d'apparition de l'hyperlipémie par rapport aux autres signes est variable, sauf en ce qui concerne la disparition des graisses qui la précède toujours.

Les lipides totaux : sont I7 fois normaux (2) (II) (I5) (3I) (34) (40) (42) (44 obs. I.2.3.) (45 obs. Nº I)

(5I obs. Nº 3) (5º obs. Nº I & 2) -(6I obs. I & 2)
et non précisés dans les 8 cas restants (I8) (28)
(22 obs Nº 2) (38 obs. I & 2) (56) (64)

L'augmentation des lipides se constitue surtout à partir des triglycérides (hyperlipémie) et du cholestérol (hypercholestérolémie).

- Responsables de la lactescence du sérum notée I0 fois (I) (3 obs. Nº I & 2) (4) (5) (I2) (36) (39) (4I) (60)

Les triglycérides sont élevés dans I4 cas.
(I) (5) (3I) (35) (39) (4I) (45 obs. Nº3) (5I obs. I & 2) (52 obs. I & 2) (46) (60) (62)

- normaux dans 4 cas.
- non mentionnés 50 fois

- Le cholestérol est augmenté dans I3 cas.
  - 4 et I7 gr. les xanthomes sont le motif de la consultation (32-33)
  - 9 gr. et les xanthomes disparaissent sans insuline (obs. Nº I de I0)
  - 6 gr. (4I)
  - 3,95 gr. (5)
  - 6,95 gr. les xanthomes sont le motif de la consultation (23)

Le cholestérol est normal dans 26 cas et non précisé dans les 28 cas restants.

- Il faut noter également que le cholestérol peut être augmenté seul (IO fois) et qu'une hypertriglycéridémie ne s'accompagne pas toujours non plus d'une hypercholestérolémie (II cas sur I4)

- Les acides gras sont mentionnés élevés dans 8 cas (23) (24) (42) (44 obs. Nº I & 3) (45 obs. Nº I) (59 obs. Nº I) (60)

L'étude des lipides est particulièrement étudiée par de Gennes dans une mise au point récente sur la malade de Boudin. L'hyperlipémie serait sous la dépendance des apports alimentaires en graisse et de l'apport excessif en hydrate de carbone.

- Le protidémie fut 3 fois normale (59 obs. I & 2) (45 obs. I [illegible])
- Les protides totaux élevés : I2 fois
  - 75 gr. avec hépatomégalie mais foie normal à l'histologie (60)
  - 78 gr. avec hépatomégalie mais fonctions hépatiques normales aux explorations habituelles (8)
  - 82 gr. avec hépatomégalie, sans détail sur l'histologie hépatique.

- 85 gr. avec hépatomégalie - cirrhose et stéatose (44 obs. I & 2)
- 90 gr. avec cirrhose et steatose et avec proteinurie (5)
- Supérieure à 90 gr. avec cirrhose (24)
- 9I,5 gr. avec cirrhose, steatose, surcharge glycogénique (obs. pers.)
- 95 gr. avec steatose (40)
- 99 gr. avec steatose et surcharge hépatique en glycogène (4I)
- I02 gr. avec cirrhose (3)
- I05 gr. avec steatose (29)

Cette hyperprotidémie accompagnant une steatose ou une cirrhose est surprenante, de même qu'une hyperprotidémie avec proteïnurie comme c'est le cas pour l'observation de Boudin.

L'hyperprotidémie porte essentiellement sur une augmentation des Alpha 2 et Gamma globulines.

Nous verrons que cette élévation peut s'intégrer dans un schema physio pathologique d'ensemble.

Elle peut aussi être un artefacte, les lipoprotéïnes étant dosées avec les protides totaux.

3º)- LE METABOLISME DE BASE :

est élevé 20 fois (ne sont pris en considération que les métabolismes supérieurs à + 20 %

- L'élévation est parfois considérable atteignant + 177 % dans le cas de Lawrence.
- Il est mentionné normal dans 9 cas (4) (8) (11) (29) (40) (45 obs. Nº I) (58) (61 obs. Nº I) (Obs. pers.)
- Dans les autres cas, le métabolisme de base n'est pas précisé ou est trop variable d'un examen à l'autre pour qu'on puisse en tenir compte.
- Le P.B.I. n'est pas indiqué ou est normal (2) (15) (23) (35) (41) (42) (44) (45) (51 obs. Nº 1 & 2) (59 obs. Nº 1 & 2) (60)
- La fixation d'iode est normale (17) (18) (23) (61 obs. Nº 1)

Le métabolisme de base se trouve donc élevé sans aucun autre signe d'hyperfonctionnement de la thyroïde.

C'est pourquoi les auteurs se sont attachés à prouver qu'il pouvait s'agir d'un artefact : le M.B. étant exprimé par mètre carré de surface corporelle, il est apparu que chez ces malades, il fallait trouver un autre mode d'expression.

En effet le M.B. exprimé en fonction de la masse active, ne montre plus une augmentation aussi significative.

On appelle masse active l'ensemble des tissus musculaires lisses et squelettiques ainsi que les parenchymes viscéraux, à l'exclusion du milieu extracellulaire, des tissus de soutien ou de réserve.

- Cependant chez ces malades, la masse active par kilogramme de poids corporel parait augmenter.

- L'augmentation du M.B. ne semble donc pas absolue mais relative. Il faut tenir compte de la maigreur de ces sujets; l'erreur étant ici de la même nature que l'erreur faite, cette fois par défaut, dans l'estimation du M.B chez l'obèse.

4º)- DOSAGE DE S.T.H.

Depuis les premières observations, la responsabilité de S.T.H. dans le déroulement de la maladie a toujours été suspectée : c'est pour cette raison par exemple qu'en 1957 Witzgall fait irradier l'hypophise de sa malade ; dans la période post radiothérapique, il

5º)- DOSAGE DES STEROÏDES :

a) Les I7 cetostéroïdes :

ont été dosés 22 fois, ils sont élevés dans 8 cas. (Seip obs. Nº I) (2) (8) (22 obs. Nº2) (3I) (40) (4I) (59 obs. Nº I)

Normaux dans I3 cas (5) (I5) (I7) (I8) (29 obs. Nº 2) (44 obs. Nº I & 3) (45 obs. Nº I) (46) (59 obs. Nº 2) (6I) et (obs. pers.)

et diminués dans l'observation de Tourniaire.

b) Les I7 hydroxystéroïdes :

sont élevés 4 fois et normaux I3 fois

En résumé, les perturbations endocriniennes comportent essentiellement :

I) Un métabolisme de base élevé, mais les autres explorations de la thyroïde sont normales.

2) Des anomalies du cycle chez la femme

3) Des explorations de la corticosurrenale parfois anormales dans le sens d'un hyperfonctionnement.

4) Un métabolisme phosphocalcique non perturbé.

E - ETUDE DU CARYOTYPE

Seip a trouvé une fois une anomalie chromosomique dans son cas Nº I (enfant dont les parents étaient cousins germains au 2ème degré et qui présentait une forme congénitale de D.L.A.

Il décrit aussi l'anomalie : chromosome anormal avec segment long, hétérochromatique, interprété comme chromosome C' avec dédoublement du segment hétérochromatique qui réalise une trisomie pour la région hétérochromatique, du chromosome C'

L'étude systématique des chromosomes de ses 5 autres malades n'a pas permis de retrouver d'anomalies.

Dans notre observation, le cariotype (Dr. Venezia) était normal.

FRONTIERES NOSOLOGIQUES

Nous avons vu apparaitre en étudiant le mode de début et l'évolution du D.L.A., qu'il est schématique de vouloir isoler le syndrome de Lawrence des autres atteintes du tissu adipeux, en particulier des lipoatrophies partielles puisque :

1º)- des formes partielles peuvent se généraliser :

Ziegler, Taylor.

Certaines formes peuvent débuter par un syndrome de Weber-Christian.

2º)- Inversement, nous constatons que des formes à lipoatrophie partielle, présentent les maitres symptomes de la maladie.

- Les deux malades de Murray (formes acquises) ont une lipoatrophie qui reste partielle mais qui comporte :

La première : hépatomégalie
diabète insulino-résistant

La deuxième : hépatomégalie
diabète
augmentation du métabolisme de base.

- La malade de Aarseth avec :

  - diabète
  - hépatomégalie
  - métabolisme de base élevé
- hyperlipémie
  - et signes rénaux.

Il faut donc envisager le diabète lipoatrophique dans le cadre plus général des lipodystrophies tout en remarquant que cela ne simplifie pas le problème physiopathologique et pathogénique.

Certains auteurs ont voulu faire entrer dans ce vaste domaine des lipoatrophies progressives, des maladies qui à notre avis gardent toute leur individualité.

I - LE LEPRECHAUNISME :

Décrit en 1954 par Donohue et Uchida. La maladie confère au nourrisson l'aspect d'un gnome du folklore Irlandais, d'où le nom de Lépréchaunisme.

- Cliniquement , l'inspection seule permet d'évoquer le diagnostic
  - Hypotrophie staturoponderale considérable
  - Emaciation du visage, du thorax et des membres qui frappent d'autant plus que l'abdomen est volumineux, la peau semble trop grande à la manière d'un vêtement trop grand.
  - Le visage est maigre, les yeux saillants, le nez épaté et l'ouverture large des narines regarde en avant.

- Les oreilles bien ourlées sont grandes et implantées bas comme on les voit souvent dans les malformations congénitales.
- Les extrémités sont anormalement grandes
- La verge est hypertrophiée chez le garçon et il existe une hypertrichose dans les 2 sexes.
- L'anorexie rebelle est habituelle.

- Biologiquement :
  - Les accidents hypoglycémiques sont un des facteurs de gravité ; ils ont été considérés comme une hypersensibilité à l'insuline chez ces enfants dénutris. En fait les dosages d'insuline montrent une hyperinsulinémie que confirme l'hyperplasie des ilots Beta de Langerhans (88)
  - Les dosages hormonaux des I7 cétos et I7 O H stéroïdes sont en règle normaux, mais l'exploration des glandes endocrines est encore insuffisante.
  - Il existe une atteinte rénale fréquente : Calcifications tubulaires et péritubulaires trouvées toutes les fois qu'elles ont été cherchées.
  - Le cariotype est normal.

Evolution

Elle semble fonction du poids de naissance

- Les enfants ayant un poids de naissance inférieur à I.800 grs. : ils ne survivent pas plus d'un an.
- Ceux dont le poids de naissance est normal : 4 sont en vie à 2 ans, 4 ans, 7 ans, et 7 ans. mais ils conservent un retard staturopondéral considérable et un retard psychomoteur.

On constate donc que le diabète, l'hépatosplénomégalie, les signes cutanés avec acanthosis nigricans et hyperpigmentation, la croissance accélérée, l'hyperlipémie manquent.

Il s'agit donc bien d'une maladie différente de la lipoatrophie généralisée.

2 - LA CACHEXIE DIENCEPHALIQUE :

a été décrite par RUSSEL en I95I. Il s'agit d'enfants très jeunes (de 6 mois à 23 mois)

- Cliniquement :

a) Un amaigrissement considérable contrastant avec un comportement actif , une humeur enjouée constitue le principal symptome, le pannicule adipeux disparait, mais la boule graisseuse de Bichat est respectée. Aucun traitement (anabolisant et régime hypercalorique) n'agit sur cette maigreur.

On recherche en vain une cause :

Pas de troubles digestifs
Pas de modification de l'appétit, sauf parfois une boulimie

Pas de retard statural ni osseux, mais plutot une avance.

Pas de tuberculose évolutive.

b) On note en plus parfois

des signes neurologiques : activité motrice importante , nystagmus.

Une paleur sans anémie, une hypothermie, des sueurs profuses.

- Les examens complémentaires :

L'exploration des fonctions hépatiques et rénales est normale.

L'exploration des glandes endocrines est presque toujours normale.

L'hypoglycémie est inconstante.

L'insulinémie peut être basse ou élevée.

Les lipides totaux sont normaux, mais il existe une augmentation des acides gras non estérifiés

Fond d'oeil : E E G et radio du crâne sont normaux.

Il existe souvent une hyperalbuminorachie

- - Le diagnostic :

est confirmé par l'encephalographie gazeuse qui met

en évidence une tumeur hypothalamique .

- Le traitement neuro-chirirgical complet n'a jamais été possible en raison de la localisation de la tumeur.
- L'existence de tumeur cérébrale distingue donc nettement les syndromes d'émaciation diencéphalique de la lipoatrophie généralisée, bien que deux observations soient troublantes :

a) celle de Witzgall qui pratiqua une radiothérapie sur l'hypophyse et trouva à l'histologie une hyperplasie basophile de l'antehypophyse.

Il n'est pas précisé qu'il y eut une tumeur, mais l'hyperplasie d'un type de cellules a peut-être la même signification, puisque dans les cachexies diencéphaliques on trouve une hyperplasie eosinophile des cellules de l'antéhypophyse.

b) celle de Pierrow et Orsini : dont la malade avait une lipoatrophie généralisée avec prédiabète et métabolisme de base élevé et chez laquelle on trouva une tumeur diencéphalique un an après le début de la lipoatrophie. Le diagnostic ne fut possible que grâce à la pneumo encéphalographie faite par principe.

3 - LE SYNDROME DE WIEDMAN-BECKWITH

Décrit par Wiedman en I964 comprend

- Une macroglossie congénitale
- Une omphalocèle
- Une croissance rapide

Beckuithaux U.S A attira l'attention sur la visceromégalie fréquente et la possibilité d'accidents hypoglycémiques neo-nataux.

La viscéromégalie porte sur le foie, la coeur et les reins.

Les autres signes , présents seulement dans certains cas sont :

Le naevus flammeus sur le front

L'anomalie de l'oreille externe

L'occiput bombé.

- Au cours de l'évolution on note, une diminution du volume de la langue, une régression de l'omphalocèle et de la viscéromégalie, la croissance restant accélérée.

- A la période d'hypoglycémie néonatale fait suite un prédiabète avec hyperlipémie.

- Le tableau clinique est donc différent du syndrome de Lawrence et surtout , la lipoatrophie, maitre symptome est absente.

4 - HYPERTROPHIE MUSCULAIRE OU SYNDROME II DE CORNELIA DE LANGE :

En I934, Cornelia de Lange rapporte 3 cas d'hypertrophie musculaire avec troubles moteurs extra-pira-midaux et déficit mental.

L'aspect de l'enfant est celui d'un athlète avec un cou, court et large, des reliefs musculaires anor-malement visibles et durs, surtout dans la moitié supérieure du corps.

Il existe une hypertonie de type extra pyra-midal avec hyper extension de la tête, notée parfois dès la naissance, hyperextension des membres inférieurs et avant bras fléchis sur le bras.

L'hypertonie est telle qu'il est noté que l'enfant à quelques mois, tient debout avec un simple appui sur l'occiput.

La motilité spontané est rare et lente, la mimique est pauvre, l'enfant semble se désintérresser de son entourage.

Il n'y a pas de paralysie

Le pannicule adipeux est pauvre

L'évolution des I2 cas rapportés en I955 par Marschall et Hodes, montre que l'hypertrophie a persisté

mais que la croissance est lente.

Sur les I2 enfants, 7 sont morts de malnutrition ou d'infection secondaire.

- La limite entre diabète lipoatrophique et hypertrophie musculaire n'est pas nette.

Une patiente de Buchanan vient illustrer cette difficulté : elle presentait une hypertrophie musculaire, une distension abdominale, une macroglossie. Le foie débordait largement sous le gril Costal, et il mentionnait que l'absence de graisse rendait les reliefs musculaires plus nets. Une photographie de cette malade a l'age de 7 ans, fait penser qu'il s'agit sans doute d'un D.L.A.

- Les deux cas de Berardinelli sont semblables

l'hypertrophie musculaire est notée, ainsi que les veines saillantes, sans mention spéciale sur la fonte du pannicule adipeux pour son Ier cas, et en mentionnant un pannicule adipeux réduit dans son second.

Ces malades présentaient par ailleurs un gros foie avec cirrhose (cas Nº I) ou steatose (cas Nº2) une diminution de la tolérance aux glucides, une hypertrophie des organes génitaux, une hypertrichose, des téguments pigmentés, une hyperlipémie.

Le diagnostic entre ces 2 affections peut donc être très difficile, surtout quand la lipoatrophie n'est pas encore totale et quand le diabète n'est pas encore apparu.

P A T H O G E N I E

La pathogénie est inconnue. Les différentes hypothèses qui ont été soutenues n'expliquent qu'incomplètement cette maladie mystérieuse.

I - THEORIE HORMONALE :

- a) hyperfonctionnement des cellules antéhypophysaires surtout la S.T.H.

L'accélération de la croissance.

L'hyperglycémie

L'hyperlipémie

pourraient être mis sur le compte d'une hypersécrétion de S.T.H., en effet S.T.H. provoque :

- sur le métabolisme protidique :

Un anabolisme

- sur l'os et le cartilage :

une hypertrophie des chondroblastes

une multiplication des ostéoblastes, entrainant un allongement de l'os, si le cartilage épiphysaire n'est pas soudé.

- sur le métabolisme des lipides :

Une mobilisation des graisses de réserve.

- Sur les glucides :

Une hyperglycémie due à la néoglycogénèse qui résulte de la mobilisation des graisses ; l'insuline dans ce cas n'a pas d'action étant donné l'intensité de la néoglycogénèse (diabète de Young).

Les arguments, contre, ne manquent pas .

I)- depuis que l'on peut doser la S.T.H., on sait qu'elle est élevée dans un nombre restreint de cas.

2)- Dans le D.L.A.

La croissance accélérée s'accompagne d'une avance de l'âge osseux.

l'hyperlipémie porte surtout sur les acides gras et sur les triglycérides.

Le diabète peut précéder l'hyperlipémie.

- b) hypothèse d'une hormone adipokinétique (Adipokinine)

l'existence d'une hormone agissant sur les graisses de réserve pour les mobiliser , provoquant ainsi :

Une fonte du pannicule adipeux

Une hyperlipémie

est tout à fait incertaine.

Chalmers découvre dans les urines d'un sujet normal sous régime hypo-calorique, pauvre en hydrate de carbone, une substance qui libère les acides gras du rat, augmente le cholestérol et les graisses hépatiques.

Cette substance n'est trouvée que si l'axe hypothalamo hypophysaire est intact.

Mais cette substance n'a pas été retrouvée depuis; Tourniaire qui s'est attaché à la rechercher par la même technique ne la retrouva pas.

S'agit-il d'impuretés ou de métabolites de S.T.H. - A.C.T.H. - T.S.H. qui sont toutes adipokinétiques.

D'autre part si cette substance existe, pourquoi donnerait-elle parfois des lipoatrophies totales, parfois des lipoatrophies partielles, et pourquoi certaines formes resteraient-elles longtemps localisées avant de se généraliser ?

II - THEORIE PERIPHERIQUE :

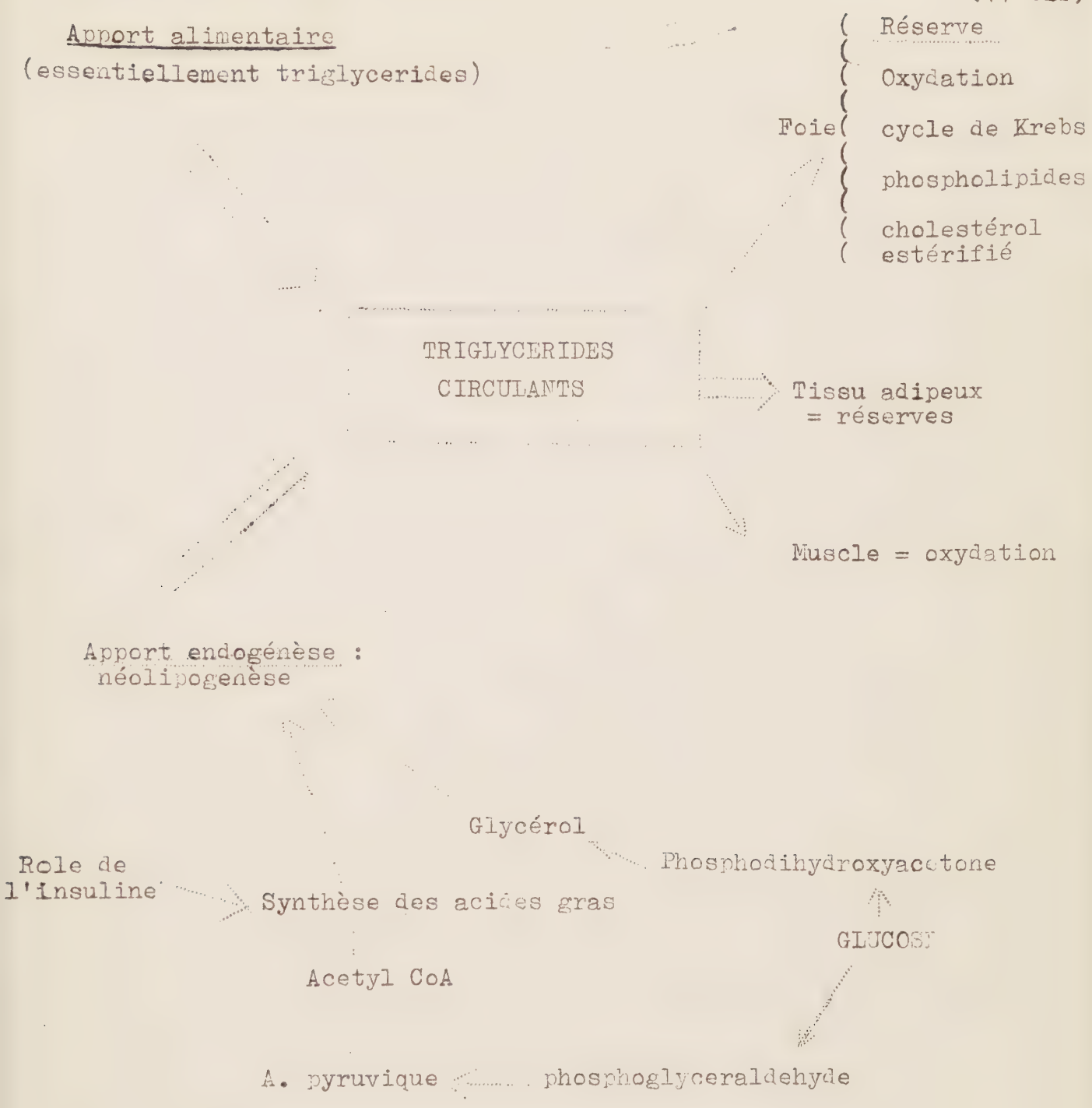
La biochimie médicale a mis en évidence le rôle important que joue le tissu adipeux et les graisses de réserve dans le métabolisme des lipides et des glucides (étroitement liés) et dans le métabolisme des protides.

1°/ Rappel du métabolisme normal des lipides (schéma N°I)

a) digestion

Les graisses alimentaires sont essentiellement représentées par les triglycérides (cholestérol et phospholipides sont quantitativement peu importants.)

La digestion des graisses est surtout une hydrolise catalisée par la lipose pancréatique.


Apport alimentaire
(essentiellement triglycerides)
Foie
Réserve
Oxydation
cycle de Krebs
phospholipides
cholestérol estérifié
TRIGLYCERIDES CIRCULANTS
Tissu adipeux = réserves
Muscle = oxydation
Apport endogénèse : néolipogenèse
Glycérol
Phosphodihydroxyacetone
Role de l'insuline
Synthèse des acides gras
GLUCOSE
Acetyl CoA
A. pyruvique
phosphoglyceraldehyde

SCHEMA N° 1

Le cholestérol estérifié et les phospholipides sont attaqués par un cholestérolesterase, les phosphadases et les phosphodiestérases.

Les différents produits de digestion sont aussitôt solubilisés grâce aux sels biliaires avec lesquels ils forment des micelles mixtes. Les lipides pénètrent dans la cellule intestinale où il y a synthèse de nouveaux triglycérides aboutissant à la formation de chylomicrons qui apparaissant dans le sérum provoquent la lactescence post prandiale physiologique.

b) Synthèse des acides gras.

La néolipogénèse se fait à partir de l'acétyl C.A. avant tout, produit par la dégradation du glucose. La néolipogénèse a lieu :

accessoirement dans le foie
essentiellement dans le tissu adipeux où la régulation est fonction avant tout de la quantité de glucose présente dans l'adipocyte, (l'insuline intervenant peut-être à ce stade comme stimulateur).

c) Le catabolisme des acides gras.

L'oxidation des acides gras est un phénomène vital :

Chaque gramme fournit 9 calories, soit le double de ce que fournit I gr. de glucides C'est une béta oxydation selon le shcéma de Knoop aboutissant à la formation d'acétyl C o A qui a 4 destinées .

I) peut pénétrer dans le cycle de Krebs

2) peut resservir à synthétiser des acides gras

3) peut mener à la formation de cholestérol par l'intermédiaire de l'acide mevalomique et du Squalène.

4) peut se transformer en acéto-acétate et de là en acétone ou acide Béta-hydroxybutyrique.

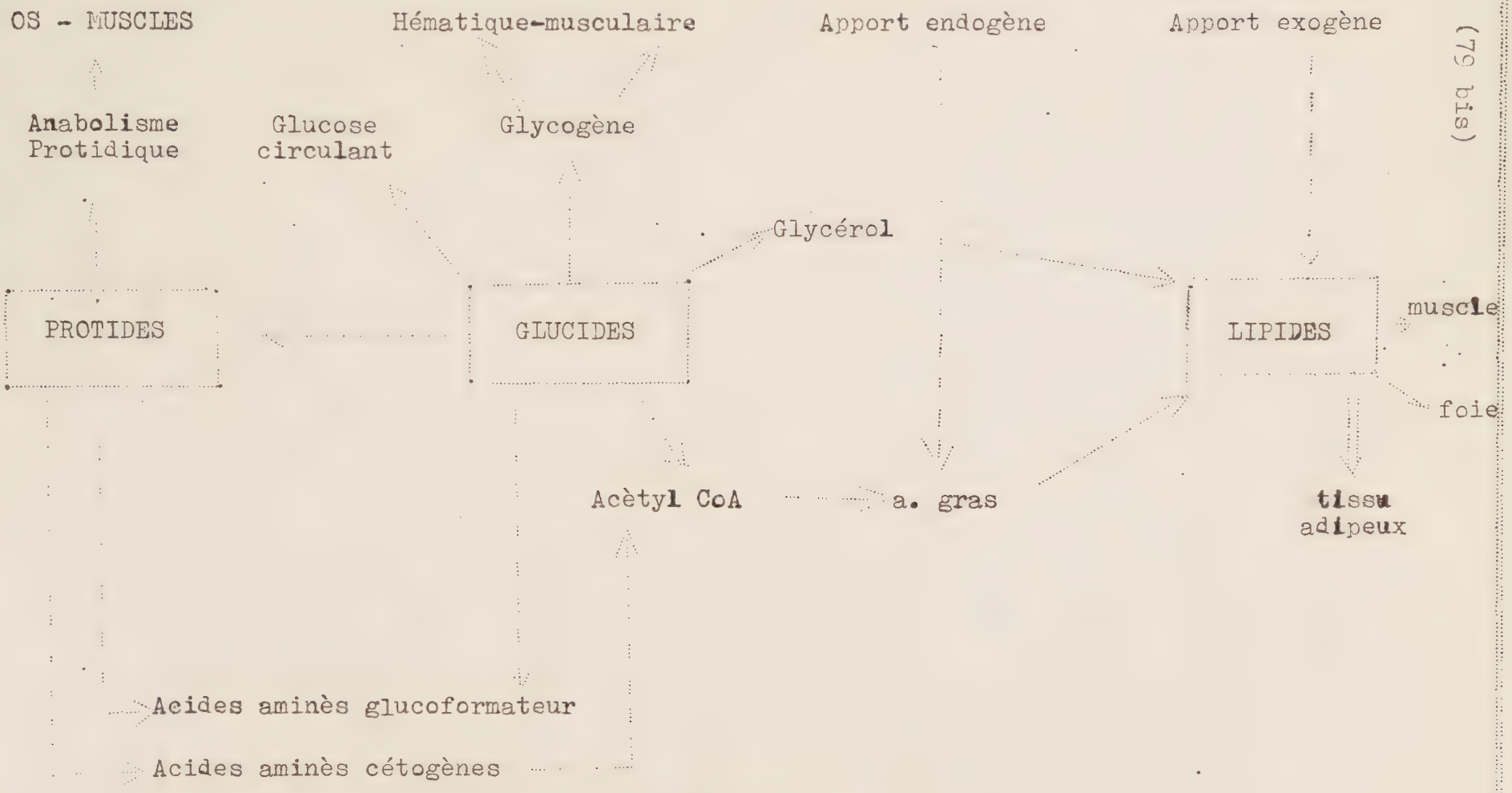
d) Le controle du métabolisme :

La mobilisation des graisses de réserve est sous la dépendance :

du jeûne
de certains hormones : (adrenaline
(ACTH et cortisol
(STH
(Glucagon
d'un contrôle nerveux

2º/ Relation entre métabolisme glucidique, lipidique et protidique (schema I & 2)

Les lipides dans l'organisme ont une origine exogène alimentaire.
et une origine endogène à partir des glucides et des protides.


OS - MUSCLES
Hématique-musculaire
Apport endogène
Apport exogène
Anabolisme Protidique
Glucose circulant
Glycogène
Glycérol
PROTIDES
GLUCIDES
LIPIDES
muscle
foie
Acètyl CoA
a. gras
tissu adipeux
Acides aminès glucoformateur
Acides aminès cétogènes

SHEMA N° 2

- à partir des glucides qui fournissent

du glycérol
et de l'acétyl C o A à une étape plus avancée de leur dégradation.

- à partir des protides par l'intermédiaire

des acides aminés, glucoformateurs
(glycocolle, alamine, sérine, cystine, arginine acide glutamique....)
des acides aminés cétogènes qui fournissent les acides acétiques et acétylacétiques.

3º/ Dans le D L A

Le primum movens serait l'absence de tissu adipeux, d'où l'impossibilité pour les graisses circulantes d'emprunter cette voie.

A partir de là peuvent s'expliquer la majorité des symptomes.

- Les triglycérides et les autres lipides (surtout les phospholipides) vont augmenter dans la circulation générale : Hyperlipémie.
et vont en même temps occuper au maximum les mises en réserve dans le foie, expliquant la steatose hépatique (point de départ de la sclérose).

Dans les muscles les lipides ne peuvent être mis en réserve, ils y sont au contraire oxydés.

- La néolipogénèse à partir du glucose (apport endogène de lipides) devient rapidement impossible et le glucose va dévier son métabolisme vers les différentes voies qui lui sont proposées.

I - augmentation du glucose circulant que traduit l'hyperglycémie.

2 - Mise en réserve dans le foie sous forme de glycogène d'où la surcharge glucogénique du foie notée à l'anatomo-pathologie.

3 - déviation vers un anabolisme protidique expliquant la croissance accélérée.

L'hyperglycémie va entrainer une hyperinsulinémie, mais celle ci reste inefficace, car tous les sites d'action sont saturés et la quantité de glucose pénétrant dans les cellules ne peut pas être plus élevée.

Le diabète n'est pas cétogène pour la même raison:

La cellule utilise constamment le glucose et n'a pas besoin de faire appel aux lipides comme source d'énergie: il n'y a donc pas oxydation excessive d'acides gras , donc pas de cétose.

La similitude est grande avec le diabète

~~gras où le tissu adipeux~~ est important mais peut être saturé. Dans les deux cas il y a impossibilité de mise en réserve des graisses, en particulier si l'apport alimentaire est important ou reste normal.

On peut noter cependant qu'en admettant cette hypothèse, un diabète devrait apparaitre chez les vieillards cachectiques et dans certaines maladies très cachectisantes. S'il n'en est rien, c'est que ces états ne sont sans doute pas suffisamment prolongés pour permettre au diabète d'apparaitre.

Il faut bien avouer que ce schéma, s'il est séduisant simplifie les problèmes et n'explique pas:

I/ Le problème de la lipoatrophie :

Accepter que le primum movens soit l'absence de tissu adipeux n'explique pas pourquoi à un moment donné, le pannicule adipeux disparait et lorsqu'il disparait, pourquoi cette atteinte est parfois partielle, parfois généralisée. Il faut se souvenir ici des cas familiaux signalés au début et des cas de lipoatrophie partielle chez les collatéraux.

- Craig-Miller : 2 soeurs et leur frère sont atteints de D.L.A.
- Terikay : 2 enfants sur 5 sont atteints
- Brubaker : 2 enfants sur 6
- Gold-Steinbach et Wiedeman : 2 enfants sur 2

Les cas les plus intéressants, au point de vue génétrique sont les malades de Reed et de Ferras.

Reed : - Dans une famille de 7 enfants , 2 garçons sont atteints de D.L.A., une fille est atteinte de lipoatrophie partielle.

- Dans une autre famille, un garçon a un D.L.A. et sa soeur une lipoatrophie partielle. Il existe une consanguinité des parents dont le degré n'est pas précisé.

Ferras : - Famille de I2 enfants : Une fille est atteinte de D.L.A.; 5 frères et soeurs ont une lipoatrophie partielle.

Le Père et un Frère du Père ont également une lipoatrophie partielle. Il n'est pas signalé de consanguinité.

A la lueur de ces observations privilégiées, on découvre qu'il existe certainement un facteur génétique : la maladie se transmettrait sur le mode autosomique récessif à pénétrance ou expression variable.

. . .

En admettant l'hypothèse d'un trouble enzymatique à l'origine de la maladie, un effet pleiotropique (un seul gêne se manifeste par plusieurs signes visibles) expliquant la multiplicité des symptomes.

D'autre part, deux ordres d'expérience sont à signaler ici.

I/ dans le cadre des lipoatrophies partielles, des expériences d'auto-greffe ont été réalisées :

" Si l'on greffe un lambeau de peau d'une région "
" lipoatrophique dans une région normale, le greffon "
" fon évolue comme le tissu qui l'entoure et non "
" comme le tissu d'où il est prélevé et inversement. "

Le trouble dépendrait donc plus de l'environnement cellulaire que de la cellule elle-même

Il faudrait donc faire appel, pour expliquer ceci à une théorie humorale ou hormonale.

2/ Mais l'expérience de Strandberger vient porter la contradiction:

" Il transplante un lambeau de tissu abdominal sur "
" la main d'un brûlé ; lorsque ce sujet développe "
" plus tard une obésité, il se forme une adipose "
" localisée qui déforme la main, et il en conclut "
" que chaque région du corps aurait un potentiel "
" propre de mise en réserve des graisses "

Il nous faut revenir également sur le problème de la maladie de Weber-Christian dont les rapports avec le D.L.A. sont obscurs. L'étiologie du Weber-Christian est elle même inconnue. Parmi les les hypothèses soulevées, celle d'un processus immunologique semble séduisante puisque la corticothérapie au long cours empêche l'apparition de nouvelles poussées.

Mais pour rapprocher le Weber-Christian du D.L.A. , on peut également supposer une atteinte hypophysaire, la cortisone dans ce cas agissant en bloquant les sécrétions hypophysaires.

2/ - Le Problème de l'insulino-résistance ;

s'explique par :

Une utilisation cellulaire de glucose satisfaisante, grâce à une insuline endogène normalement active.

Si l'insuline endogène était inactive comme le voudrait la théorie d'Antoniades, l'insulino-thérapie serait active, puisqu'elle apporte une insuline qui se comporte comme une insuline non liée aux protéïnes plasmatiques, et il y aurait une cétose car la cellule ne pourrait plus utiliser le glucose comme élément énergétique et ce sont

les lipides qui, oxydés, augmenteraient les corps cétoniques.

Pourquoi quelques diabètes de D.L.A. ont-ils été sensibles à l'insuline (5 cas) Ces exceptions n'ont pas d'explication.

3/ Le problème de l'hyperlipémie :

est résolu si l'on considère , avec de Gennes, qu'elle résulte d'un apport alimentaire excessif chez ces malades qui n'ont plus la capacité de mise en réserve,

4/ - Reste à expliquer les signes cutanés Cardio-Vasculaires - Neurologiques et Rénaux

Il faut bien admettre que leur interprétation reste difficile et avec eux l'ensemble du diabète lipoatrophique.

Il nous faut cependant insister sur l'atteinte rénale dont la fréquence signalée par les études récentes portant sur l'association d'atteinte rénale et de lipoatrophie partielle ou généralisée, écarte la possibilité d'une simple coïncidence puisque un malade sur cinq présentait un signe clinique ou biologique ou anatomopathologique.

T R A I T E M E N T

Dans l'ignorance où nous sommes d'une étiologie de la maladie, aucun traitement autre que symptomatique n'est possible.

- La lipoatrophie reste irréversible malgré les régimes hypercaloriques et les anabolisants.

- Le diabète insulini-résistant demeure à l'abri de toute thérapeutique; il ne connait heureusement pas toutes les complications du diabète sucré habituel.

Le seul traitement qui tienne compte des données physiopathologiques a été réalisé par plusieurs auteurs, qui démontrent que l'hyperlipémie n'est pas entièrement dépendante des graisses mais aussi des hydrates de carbonne donnés en exès. Ils obtiennent une correction de l'hyperlipémie en donnant un régime limité en graisse et en H_2 C

C O N C L U S I O N

Une nouvelle observation de diabète lipoatrophique, comparée à celle rapportée depuis I928, confirme les caractères cliniques et biologiques essentiels :

- Lipoatrophie généralisée.
- Diabète insulino résistant non cétogène
- Hépatomégalie, liée à l'hyperlipidémie et facteur d'hypertension portale qui règle en grande partie le pronostic.
- Acanthosis nigricans, pigmentation diffuse hypertrochose de type non sexuel.
- Croissance accélérée.
- hypertrophie du clitoris chez la femme et de la verge chez l'homme.
- Métabolisme élevé, mais il s'agit sans aucun doute d'un acte fait.
- Insulinémie élevée.

- Si de nombreux auteurs ont voulu l'intégrer dans un cadre plus général, il nous a semblé que :

- Le Lépréchaunisme

- La cachexie diencéphalique

- L'hypertrophie musculaire de C de Lange

- Le syndrome de Wiedmann-Becckwith

sont des maladies différentes du diabète lipoatrophiques, en sachant cependant que des formes frontières sont difficile à classer.

- La cause de la maladie est encore inconnue mais la disparition de graisse étant admise, les autres symptomes semblent pouvoir être expliqués.

VU , LE PRESIDENT DE THESE :

LE PROFESSEUR : JEAN LHIRONDEL .

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

LE DOYEN DE LA FACULTE MIXTE

DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN.

LE PROFESSEUR : PORIN

- BIBLIOGRAPHIE. -

A - LES OBSERVATIONS DE D.L.A.

AARSETH S

Cité par CRAIG & MILLER (II) et SENIOR & GELLIS (56)

Nº I - ANAND J.S.

Lipodystrophic muscular hypertrophy with arthrogryposis multiplex congenita.

Indian J. Ped.

I966-33-I52

Nº 2 - ASANO S. - MATSUKI S., SARUTA T. - NAGUSHIMA M.-OZAWA Y.

A case of Seip-Lawrence, syndrome with acanthosis nigricans.

Kei• J. Med.

I966-I5-I0I

Nº 3 - BERARDINELLI W -

An undiagnosed endocrinometabolic syndrome; report of two cases

J. Clin. endocr.

I954-I4-I93

Nº 4 - BONARD E.C. & VERNET A.

Diabète et lipoatrophie

Rev. Med. Suisse Romande

I964-84-905

Nº 5 - BOUDIN G. - de GENNES J.L., PEPIN B., BARRAINE R.

SALTIEL H.

Diabète lipoatrophique avec manifestations neurologiques

Bull. Soc. Med. Hop. Paris

I963-II4-895

Nº 6 - BRUBACKER M M, LEVAN N E, COLLIPP P J

Acanthosis nigricans and congénital total lipodystrophy

Arch. Dermat.

I965-9I-320

Nº 7 - BUCHANAN D

A case for diagnostics

Pédiatries

I956-I8-I0I3

Nº 8 - CHOREMIS K B, CONSTANTINIDES B, KATTANIS C A

Congénital type of generalized lipodystrophy

Acta Paed. Scand.

I965-54-I75

Nº 9 - CORNER P D

Lipoatrophic diabetes

Arch. Dis. Child.

I952-27-300

Nº I0 - CRAIG J W & MILLER M.

Lipoatrophic diabetes , In Williams R H

Diabetes- New-York

Paul Hoeber ed.

I960- P.700

Nº II - CRAIG J W & MILLER M

Lipoatrophic diabetes. in : 4ème congrès fédération Int. Diabète.

Genève vol. I

I96I-I6I

Nº I2 - DAVIS J. & TIZARD J.P.M.

Generalized lipodystrophy-infectious mononucléosis mild infantile hemiplegia

Proc. Roy Soc. Med.

I954-57-I28

Nº I3 - DAVIS J. & FEIWEL M.

Lipoatrophy, gigantism and hyperlipaemia with zanthomatosis and acanthosis nigricans.

Brit. J. Hemat.

I957-69-229

Nº I4 - DEROT M. , ROSSELIN G., ASSAN R. & TCHOBROUTSKI G

Taux plasmatiques de l'insuline et de l'hormone de croissance dans 2 cas de diabète lipoatrophique.

B.M.S.M.H.P.

I966-II7-60I

Nº I5 - FAIRNEY A, LEWIS G., ET COTTOM D

Total lipodystrophy

Arch. Dis. Child.

I969-44-368

Nº I6 - FARBER S. & VAWTER G F

Clinicopathological conférence

J.O.F. Pédiat.

I964-64-I38

Nº I7 - FERRAZ J N, HARGREAVES M P, CERQUEIRA-MAGRO F

A chamada diabetes lipoatrofica de Lawrence

J. do. Médico

I963-I089-70I

Nº I8 - FONTAN A. VERGER P. COUTEAU D. PERY M.

Hypertrophie musculaire généralisée à début précoce avec lipodystrophie faciale, hépatomégalie et hypertrophie clitoridienne chez une fille de II ans.

Arch. Fr. Pediat.

I956-I3-276

Nº I9 - De GENNES J.L. & SALTIEL H.

Les maigreurs lipodystrophiques et le diabète lipoatrophique.

Probl. actuels d'endocrinologie et de nutrition.

I965 p. I99-232

Nº 20 - de GENNES J.L.- SALTIEL H.- TREMOLIERES J. - APFELBAUM M LAUDAT Ph.

Revision de l'exploration métabolique et endocrinienne d'un cas de diabète lipoatrophique.

Presse Médicale.

I967-75-2605

Nº 20 - de GENNES J.L.

Le diabète lipoatrophique

Gazette médicale Fr.

I968-75-3I73

Nº 22 - GOLD R H, STEINBACH H L

Lipoatrophic diabetes mellitus

Am. J. Roedtg- Radiumth Nuclear Med.

I967-I0I-884
I968-I03-I54

Nº 23 - HAMWI G J, KRUGER F A, EYMONTT M J, SCARPELLI D G
GWINUP G, BYRON R

Lipoatrophie diabetes

Diabetes

I966-I5-262

Nº 24 - HANSEN A E& MAC-QUARRIE I

Study of certain tissue lipide in generalized lipodystrophy (Lipohistiodiaresis).

Proc. Soc. Exp. Biol. Med.

I940-44-6II

Nº 25 - HANSSEN A E & MAC-QUARRIE I

Serum and tissue lipide in generalized lipodystrophy (lipohistiodiaresis)

Am. J. Dis Child.

I940-60-754

Nº 26 - HANSEN A E , MAC-QUARRIE I & ZIEGLER M R

A syndrome of lipodystrophy universalis accelerated growth, lipemia, hepatic cirrosis and insulin résistant diabetes without kotosis.

J. Lancet

I96I-533

Nº 27 - HOOD

Sahlgrenska hospital universty of Gothenburg

Gothenburg, Swden-

Personnal Communication

Nº 28 - -ISHIGAKI J., KOBAYASKI I, TAKAKI H. MARUHAMA Y

Un cas de diabète lipoatrophique

J. Japan Soc. Int. Med.

I963-52-II27

Nº 29 - JUMENEZ-DIAZ C., RODRIGUEZ-MINON J L. & ARRIETA F

El sindrome de lipodistrofia esteatosis hepatica y diabetes resistante (un otras alteraciones asociadas)

Rev. clin. Esp.

I962-86-9

Nº 30 - JOLLIFF J W & CRAIG J W

Lipoatrophic diabetes and mental illness in three siblings

Diabetes

I967-I6-708

Nº 3I - KLIMENT J ET VENDL L.

Lipodystrophie se svalovou hypertrofu

Ceskol

I964-I9-425

Nº 32 - LAWRENCE R.D.

Lypodystrophy and hepatomegaly with diabetes, lipemia and other metabolic disturbances.

Lancet

I946-I-724-773

Nº 33 - LAWRENCE R.D.

Types of human diabetes

Brit-Med. Journ.

I95I-I-373

Nº 34 - LEWENFISZ - WOJNAROWSKA T.- JOBLANSKA S.-KUBICKA K.

Lipoatrofie w oparciu o wlasne spostrzenia

Ref. : Pediatriz-Polska

I962-37-II47

Nº 35 - MARCUS R.

Retinopathy, nephropathy and neuropathy in lipoatrophic diabetes

Diabetes

I966-I5-35I

Nº 36 - MIYAHARA R.- TSUTAMURA Ch. - SUGIHARA M.

A case of generalized lipodystrophy

Hiroshima J. Médical Sciences

I965-I4-3I

Nº 37 - MOSELY N, BOGDONOFF M D, KIRSHNER N, STEMPFEL Jr R S & SIDBURY Jr J.B

Lipodystrophic muscular hypertrophy (lipoatrophic-diabetes)

J. Of. Pediatries

I964-65-II05

Nº 38 - MURRAY I .

Lipoatrophic diabetes

Glasgow Med J

I952-33-473

Nº 39 - OSEID S

Studies concerning carbohydrate and lipid metabolism in generalized lipodystrophy

Arch. Dis. Child

I967-42-566

Nº 40 - PACHIOLI R., OLIVI O. GENOVA R.

La lipodistrofia, un quadro di paniperpituitarismo anteriore nell' infanzia

Descrizione di un caso clinico

Minerva Pediat.

I966-I8-I387

Nº 4I - PAVEL I, CIMPEANU S, NICOLESCO M, BONAPARTE H, PETROVICI

Le diabète lipoatrophique est-il un diabète lipidique ?

Presse médicale

I963-7I-I279

Nº 42 - PIERRON H, PERRIMOND H. ORSINI A

Lipoatrophie généralisée chez une enfant de trois ans par tumeur diencéphalique

Arch. Fr. Ped.

I967-24-827

Nº 43 - PLANCHART C A, BARRERA MONCADA G, FRANCESCHI A

Lipodistrofia generalisada

Arch. venezol pueric pediat

I966-29-57

Nº 44 - REED W B, DEXTER R, CORLEY Ch. & FISC Ch

Congenital lipodystrophic diabetes with acanthosis nigricans. The Seip Lawrence Syndrome

Arch. Derma

I965-9I-326

Nº 45 - RED W B, RAGSDALE Jr. W, CURTIS AC , RICHARDS H J

Acanthosis nigricans in association with various genodermatoses (with emphasis on lipodystrophic diabetes and Prader-Willi Syndrome)

Act. Derm. Venereol

I968-48-465

Nº 46 - RUVALCABA R H A , SAMOLS E & KELLEY V C

Lipoatrophic diabetes . Studies concerning endocrine function and carbohydrate metabolism

Am. J. Dis. Child.

I965-I09-279

Nº 47 -RUVALCABA R H A & KELLEY V C

Lipoatrophic diabètes
Metabolic studies concerning the mechanism lipemia

Am. J. Dis. Child.
I965-I09-287

Nº 48 - SALTIEL H.

Le diabète lipoatrophique à la lumière d'une trantaine de cas connus.

Yhèse Paris
I964

Nº 49 - SALTIEL H.

Le diabète lipo atrophique ou lipoatrophie diffuse diabétogène.

France Médicale.
I965-28-307

Nº 50 - SCHWARTZ R. , SCHAFER J A, RENOLD A E

Generalized lipoatrophy, hepatic cirrhosis , disturbed carbohydrate metabolism and accelerated growth (lipoatrophic-diabetes)

Am. J. Medi.
I960-28-973

Nº 5I - SEIP M

Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations : a now diencephalic syndrome ?

Acta Paediat.
I959-48-555

Nº 52 - SEIP M & TRYGSTAD O.

Generalized lipodystrophy

Arch. Dis. Child.

I963-38-447

Nº 53 - SEIP M & TRYGSTAD O. BRØGGER A & VAN DER HAGEN C B

Chromosome abnormality in congenital lipodystrophy

Acta-paed-scandi

I965- supp. I59-42

Nº 54 - SENIOR B

Lipodystrophic muscular hypertrophy

Arch. Dis Child

I96I-36-426

Nº 55 - SENIOR B & GELLIS S S

The syndromes of total lipodystrophy and of partial lipodystrophy

Pediatrics

I964-33-592

Nº 56 - SENIOR B & LORIDAN L.

Fat cell function and insulin in a patient with generalized lipodystrophy

J. Pediat.

I969-74-972

Nº 57 - TAKAHASHI S, SEGARA J. KASAI T

Acanthosis nigricans with Lipodystrophy in two si blings

Jap. jour Dermato

I964-74-425

Nº 58 - TAYLOR W B & HONEYGUTT M M

Progressive lipodystrophy and lipoatrophic diabetes

Arch. Dermato

I96I-84-3I

Nº 59 - TORIKAI T, FUKICHI S, SASAKI Ch, ISHIGAKI J. ISAWA K

SUZUKI A , NAMIKI T, HASHIMOTO,NN & HASHIMOTO S

Two sibling cases with lipoatrophic diabetes

Endocr. Jap

I965-I2-I97

Nº 60 - TOURNIAIRE J., GUINET P., MORNEX R., VEYRAT A, MAGNIEN J.M

Diabète lipoatrophique , étude clinique et biologique d'un cas atypique.

S. M. P.

I968-44-3289

Nº 6I - WIEDEMANN H.R., SPRANGER J. ,MOGHARET M. KÜBLER W ,

BONTEMPS M, DRESCHER J. GUNSCHERA H.

Über des syndrom exomphalos makroglossic gigantimus

Über generalisierte muskelhypertrophie progressive lipodystrophie und Miescher syndrom im sinne diencephaler syndrome

z kinderheilk

I968-I02-I

Nº62 - WITZGALL H

Hyperliämische lipoatrophie

Aerzt Wschr

I957-I2-I093

Nº 63 - WRIGHT, TOMPKINS & DAVIDSON

Acanthosis nigricans and lipoatrophie diabetes

Cutis

I967-3I7-7I3

Nº 64 - ZIEGLER L.H

Lipoatrophies : report of seven cases

Brain

I928-5I-I47

B - BIBLIOGRAPHIE GENERALE

Nº 65 - BLOCH B

Familiäre form der juvenilen acanthosis nigricans kombiniert mit diabetes

Schweiz. Med. Wchnschr.

I920-50-4I4

Nº 66 - BOUDESSEUL N

Maladie de Weber-Christian à propos d'une observation chez un enfant.

Thèse Rennes I957

Nº 67 - BOUR H

Etiopathogénie du diabète sucré.

Revue du Prat.

I968-I8-3679

Nº 68 - J. BROWN & RK. WINKELMANN

Acanthosis nigricans : a study of 90 cases

Medecine

I968-47-33

Nº 69 - P. CANLORBE, Y ALLAIRE, N. LELONG

Le leprechaunism

Ann. Pediat.

I968-44-I094/P.282

Nº 70 - CHALMER J.M., PAWAN GLS & KEKWICK A

Fat mobilising and hetogenic activity of urine extracts. Relation to corticotrophin and growth hormone

Lancet

I960-2-6

Nº 7I - CHRETIEN M

Les hormones lipolytiques hypophysaire

Un Med. Canada

I968-97-I66

Nº 72 - CODACCIONI J L, PIERRON H, COLOMBO R

Lipoatrophies diffuses par tumeur hypothalamique

Vie méd.

I969-38-4843

Nº 73 - CURTH HO

Significance of acanthosis nigricans

Arch. Dermato-syphil.

I952-66-80

Nº 74 - CURTH HO & ASCHNER B M

Genetic studies on acanthosis nigricans

Arch. Dermato

I959-79-55

Nº 75 - DELZANT O

Acanthosis Nigricans

Gazette Med. Fr.

I968-75-4295

Nº 76 - DEVABAN A

Metabolic and chromosomal studies in Leprechaunism

Arch. Dis. Child.

I965-40-632

Nº 77 - DONOHUE W L & UCHIDA J

Leprechaunism

J. Pediat.

I954-45-505

Nº 78 - DUPERAT B

Le syndrome de Weber Christian.

Revue du Prat.

I965-I5-II2I

Nº 79 - J. ELSAIR & H. LESTRADET

Données récentes sur une hormone de mobilisation des graisses.

Presse Med.

I96I-69-2202

Nº 80 - EVANS Pr.

Le leprechaunism

Arch. dis child

I955-30-479

Nº 8I - A. FOURNIER & A PAULI

Panniculite nodulaire de Weber Christian chez un enfant de 2 ans.

Pediat. I965-20-595

Nº 83 - GADJOS A

La biochimie du tissu adipeux

Pred. Med.

78-I970- p. 3I9

Nº 84 - GUY-GRAND B ET H. BOUR

Etude des acides gras libres et des triglycérides au cours des épreuves de glyco-régulation

Rev. du Prat.

I968-I8-4067

Nº 85 - HALL B E, SUNDERMAN F W, GITTINGS JC

Congénital muscular hypertrophy

Ann. dis. child.

I936-52-773

Nº 86 - HAMBOURG M

Le syndrome d'émaciation diencephalique

Med. Enf.

I969-76-709

Nº 87 - HELLERSTRÖM S

Zur kenntnis der acanthosis nigricans weit ehende Rückbildung der hauterscheinungen nach kastration

Acta dermat. venereol

I933-I4-86

Nº 88 - HOOFT, BOEDTS & VAN ACKER

Le syndrome de Wiedemann et Beckwith (amphalocèle macroglossie-Gigantisme)

Ann. Pédiat. vol.I6

Nº 88 - JEAN R. BONNET H., MEYLAN F., HEURTEMATTE A.,
P.KOCHOYAN, ROUX J., BERTOZZI J.C.

.eprechaunisme nouvelle observation

Concours médic.

9I-I969- P.8639

Nº 89 - JEUNE M. , FREYCON M.T.H., HERMIER M., LAMIT J
ABBOUD N. & BRUNAT N.

Les néphropathies dans la lipodystrophie progressive
ou maladie de Barraquer Simons.

Nº 90 - KALLO A., LAKATOS I. SZIJARTOL

Leprechaunism (Donohue's syndrom)

J. Pediat.

I965-66-372

Nº 9I - LAJOUANINE P. , CANET J., PESNEL G. & RENCKI-BARNE

Les néphropathies dans la lypodystrophie progressive

Ann. Pediat.

I968-44-33

Nº 92 - de LANGE C.

C ongénital hypertrophy of the muscles, extrapyramidal
motor disturbanés and natal deficiency

Amer J dis child

I934-48-243

Nº 93- de LANGE C.

Two cases of congenital anomalies of the brain

Ann. J. dis child

I937-53-429

Nº 94 - LAWRENCE HL, MERLYN CM, & CONN JW

Lipo atrophic diabètes. Isolation from urine of a potent adipokinetic substance

Journ. Labor. and. clin. med.

I960-56-924

Nº 95 - LAWRENCE HL & MERLYN CM

Isolation of an insulin antagonist from urines of patient with dysatrophic diabètes

Journ. Lab. and clin. med.

I962-60-995

Nº 96 - H. LESTRADET

Le diabète ou les diabètes sucrés.

Pred. méd.

I966-74-99

Nº 97 - L.I.C.H.

Hormone de mobilisation des graisses la lipotrophine hypophysaire

Med. & hygiène

I964-22-762

Nº 98 - C.H.L.I.

Lipotrofin a new active peptide from pitintary glands

Nature

I964-20I-924

Nº I00 - LOUIS LH, MINICK MC

Isolation of an insulin antagonist from urines of patients with lipoatrophic diabètes

J. lab. clin. méd.

I962-60-995

Nº 100 - LOUIS L H, CONN J W & MINICK M C

Lipoatrophic diabètes, isolation and characterisation ofan insulin antagonist from urine

Metabolism

1963-12-867

Nº 101 - LOUIS L H, CONN JW, MINICK MC

Isolation of a peptide from bovine adenohypophysis which induces hyperglycemia and insulin résistence in menand dogs

diabètes

1965-14-445

Nº 102 - LOUIS LH, CONN JW, & MINICK MC

A diabetogenic polypeptode from bovine adeno lypophys similar to that excreted in lipoatrophic diabètes

métabolism

1966-15-309

Nº 103 - LOUIS LH, CONN JW

A diabetogenie polypeptode from hogand sheep adenohypophysis similar to that found in lipoatrophic diabètes

métabolism

1968-17-475

Nº 104 - MARIE J., LEPINTRE J., FAURE CL. LEVEQUE B., PERELMAN R. JEAN R.

Cachexie progressive du nourrisson liée à une tumeur diencéphalique

Afre. Fr. Pedi.

1961-18-319

Nº I05 - MARSCHALL R. & HODES H.

Congénital muscular dystrophy with mental deficiency (de Lange's discose)

J. Mount Sinai hosp.

I955-22-II9

Nº I06 - MIESCHER G.

Zwei fäll von congenitaler familarer acanthosis nigricans kombiniert mit diabètes mellitus

Dermat. zitschen

I92I-32-276

Nº I07 - S.A. MULLER

Dermatologie disorders associated with diabètes mellitus

Mayo clin proceed

I966-4I-689

Nº I08 - OGAWA A

Miescher's syndrome in sibling

Acta paediat jap

I969-73-320

Nº I09 - J. ORGIAZZI, A. RUITTON, J. BERTRAND

Aspects actuels de la biochimie de l'insuline

Cahiers med. Lyonnais

I967-43-I987

Nº II0 - PATTERSON J H, WARTKINS W L

Leprechaunism in a male infant

J. Pediat.

I962-60-730

Nº III - PERELMAN, HAMBOURG, BORALENI, WATCHI,
JULIEN MARIE .

Cachexie diencéphalique

Annales de pédiatrie Juin-Juil.1969
I84I- P.449

Nº II2 - PINSARD N., MARIANI R., SPNIET A., ROUX, CHOUX J.
BERNARD R.

Tumeur cachectisante du diencéphale chez un nourrisson .

Marseille med.
I968-I05-35

Nº II3 - J. POLEY & G.B. STICKLER

Progressive lipodystrophy

Ann. j. dis child
I963-I06-356

Nº II4 - RANDLE R.J., GARLAND PB, HALES CN.,NEWSHOLME SA

The glucose fatty acid cycle its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbance of diabète mellitus

Lancet
I963-I-785

Nº II5 - RIFKIND BM & BOYLE JA

Blodd lipid levels, thyroïd status and glucose tolérance progressive partial lipodystrophy

J. Cli. Pathol.
I967-20-52

Nº II6 - RUSSEL A.

diencephalic syndrome of emaciation in infancy and childhood

Arch. dis child

I95I-26-274

Nº II7 - SALANS L.B., KNITTH JL., HIRSCH J.

The role of adipose cel size and adipose time insulin sensivity in the carbohydrate intolérance of human obesity

J. Clin Invest

I968-47-I53

Nº II8 - SALMON MA, WEBB JN

Dystrophic changes associated with leprechaunism in a male infant

Arch. dis child

I963-38-53 a

Nº II9 - SEGALL M. & CLOYD J.

Observations on fat and carbohydrate metabolism in generalized lipodystrophy

Arch. dis child

I969-44-779

Nº I20 - SERINGE Ph.

Cachexie du nourrisson par tumeur de l'hypothalamus antérieur

Gazette med. Fr.

I966-73-22I

Nº I2I - SILVER HK & SCHROEDER FA

Congenital muscular hypertrophy

Ann. J. dis child.

I964-I08-406

Nº I22 - SIMONIN R.

Notions pathogéniques récentes sur le diabète, applications thérapeutiques.

Marseille med.

I966-I03-555

Nº I23 - TURKER WR, KLINK D, GOETZ F.

Insulin resistance and acanthosis nigricans

diabètes

I964-I3-395

Nº I24 - WILSON JW, CANTIVELL A R & MATTE M

Chronic panniculites and lipoatrophy with atypical acid fast mycobasterial findings

Arch. dermat.

I965-92-745

Nº I25 - WINKELMANN R.K., SCHEEN JN SR

Acanthosis nigricans and endocrine disease

J.A.M.A.

I960-I74-II45

Nº I26 - ZELLWEGER H. & BELL We

congenital muscular hypertrophy

Neurology

I959-9-I60